



**БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО  
ВЕТЕРИНАРНОГО ВРАЧА**

**В.Д.СОКОЛОВ**

**АНТИМИКРОБНЫЕ  
СРЕДСТВА  
В ПТИЦЕВОДСТВЕ**

*1021712*



**МОСКВА «КОЛОС» 1984**

ББК 48

С59

УДК 619 : 615.779.9] : 636.5

Р е ц е н з е н т ы: профессор *М. И. Рабинович*, главный ветеринарный врач Томилинского производственного птицеводческого объединения *В. Ф. Мотылев*.

**Соколов В. Д.**

С 59 Антимикробные средства в птицеводстве. — М.: Колос, 1984. — 174 с.

Дана фармакологическая характеристика антимикробных препаратов (антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофuranов и др.), применяемых в птицеводстве. Освещено влияние этих средств на организм птиц. Подробно излагаются ингаляционный (групповой) метод применения антимикробных средств при основных бактериальных и некоторых грибных, паразитарных и вирусных болезнях птиц, правила подбора и дозирования этих препаратов.

Для ветеринарных специалистов.

С 3805030000—249  
035(01)—84

ББК 48  
636.5

## ВВЕДЕНИЕ

Продовольственная программа страны, одобренная майским (1982 г.) Пленумом ЦК КПСС, предусматривает значительный рост производства птицеводческой продукции: мяса птицы (в убойном весе) в 1985 г. не менее 2,6 млн. т, в 1990 г. — 3,4—3,6 млн. т, яиц в одиннадцатой пятилетке 72 млрд. штук в среднем за год и в двенадцатой пятилетке — 78—79 млрд. штук. В то же время птицеводство далеко не полностью использует свои потенциальные возможности и резервы, среди которых повышение сохранности и продуктивности птиц занимает не последнее место.

До настоящего времени птицеводству наносят ощущимый экономический ущерб бактериальные и вирусные инфекции (пуллороз-тиф, колибактериоз, респираторный микоплазмоз, пастереллез, инфекционный ларинготрахеит и др.), возникновению которых во многом способствуют повышенная концентрация птиц на ограниченных площадях и нарушения ветеринарно-зоогигиенических правил кормления и содержания.

В борьбе с инфекционными болезнями птиц, кроме проведения общих ветеринарно-санитарных мероприятий, большое значение приобретает лекарственная терапия, в первую очередь применение различных антимикробных средств, которые позволяют снижать отход птиц и повышать их продуктивность.

Успешная терапия и профилактика инфекционных болезней во многом зависят от правильного выбора как самого препарата, так и метода его применения. При этом следует помнить, что многие препараты, кроме своего специфического действия на патогенный агент, оказывают влияние и на организм птиц (на витаминный баланс, иммунобиологическую реактивность и т. д.). Это необходимо учитывать при их назначении. Кроме того, для нужд ветеринарии поступают новые активные препараты.

Большое значение при назначении антимикробных средств приобретает знание сроков циркуляции их в организме птиц. Это позволяет обоснованно определять дозы лекарственных веществ и сроки убоя птицы. Однако в фармакологических руководствах и справочниках этот круг вопросов освещен недостаточно.

В предлагаемой книге обобщен материал отечественных и зарубежных исследователей по применению антимикробных средств для лечения и профилактики бактериальных, вирусных, грибных и паразитарных болезней птиц, приведены данные о времени циркуляции препаратов в их организме в зависимости от методов введения, а также о влиянии этих веществ на физиологические системы организма и витаминный баланс в нем. Широко представлены сведения об ингаляционном методе терапии и профилактики болезней птиц. Многие из рекомендаций, касающиеся того или иного заболевания, апробированы в различных зонах страны на многомиллионном поголовье птиц.

## АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибиотики, в число которых входят антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны и их различные сочетания, наиболее широко применяют в птицеводстве при многих бактериальных, вирусных, грибных и паразитарных болезнях птиц. Использование антимикробных средств для терапии и профилактики перечисленных инфекций и инвазий оправдано, так как при этом снижается отход птиц и значительно по сравнению с нелеченой птицей повышается продуктивность, что в конечном итоге приводит к увеличению производства птицеводческой продукции. В то же время эффективность химиопрепаратов зависит от многих факторов: выбора препарата, правильного дозирования, способа, времени и кратности применения, взаимодействия между собой и другими лекарственными средствами, вида и возраста птиц, их физиологического и патологического состояния и др. Все эти факторы необходимо учитывать для обеспечения максимального эффекта.

При лечении больных птиц следует принимать во внимание физиологические особенности организма птиц, так как они отличаются более высокой интенсивностью роста и развития по сравнению с животными других видов. Так, масса тела в течение первых двух месяцев жизни увеличивается в среднем у уток в 42 раза, у гусей — в 27,7, у кур — в 20,8, у свиней — в 10,8, а у молодняка крупного рогатого скота — всего лишь в 1,9 раза. От интенсивности роста и развития зависят всасывание, распределение и выведение лекарственных препаратов из организма. Понятно, что эти процессы протекают у птиц значительно быстрее. С одной стороны, это положительный фактор, так как препарат быстрее начинает проявлять свое антимикробное действие, с другой — отрицательный: препарат действует

кратковременное из-за быстрого выделения из организма.

Общеизвестна более высокая устойчивость птиц к действию нервно-мышечных и других ядов, что объясняется детоксическими процессами, протекающими в печени, масса которой у птиц по отношению к массе тела значительно больше, чем у других животных. А это может снижать антимикробный эффект препаратов.

В птицеводстве применяют оральный (дача препаратов с кормом или водой) и ингаляционный методы введения препаратов. Внутримышечные и подкожные инъекции лекарственных средств многотысячному поголовью птиц практически неприемлемы и применяются в редких случаях в племенных птицеводческих хозяйствах при лечении высокооценной племенной птицы.

Следует заметить, что при назначении тех или иных антимикробных препаратов в современных птицеводческих комплексах, где медикаментозному воздействию подвергается сразу большое количество птиц, ветеринарный специалист обязан учитывать экономическую целесообразность этого мероприятия. И наконец, не следует забывать, что антимикробные препараты могут не только проявить специфический антимикробный положительный эффект, но и оказать отрицательное действие на организм птиц, которое прежде всего зависит от вида препарата, дозы, кратности и способа применения, вида и возраста птицы. При этом лекарственные средства могут существенно влиять на витаминный обмен, пищеварительную систему, иммунологическую реактивность организма и другие системы и обмены, что усугубляет инфекционный процесс или же вызывает новую патологию организма.

Необходимо учитывать и тот факт, что продукты птицеводства — мясо и яйца — поступают в пищу людям. Поэтому необходимо твердо знать сроки циркуляции каждого препарата в организме птиц, а следовательно, и сроки убоя птицы на мясо, чтобы не допустить попадания в организм человека любых остаточных количеств лекарственных препаратов, содержащихся в мясе.

## АНТИБИОТИКИ

Антибиотики (греч. *anti* — против и *bios* — жизнь) — биологически активные вещества, являющиеся продуктами жизнедеятельности различных организмов (грибов, бактерий, животных, растений) и обладающие способностью избирательно подавлять *in vitro* (в питательной среде) и *in vivo* в организме больного возбудителей болезни и оказывать химиотерапевтическое действие.

Большинство антибиотиков являются производными лучистых и плесневых грибов, лишайников и некоторых бактерий. Имеются антибиотики, образуемые высшими растениями и животными. В последнее время большое практическое значение приобретают новые полусинтетические антибиотики — полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, получаемые на основе направленного биосинтеза в результате химических превращений молекул природного пенициллина.

Из химиотерапевтических средств антибиотики не имеют себе равных по широте и глобальности применения как в медицине, так и в ветеринарии. Кроме губительного действия на многие патогенные микроорганизмы (бактерии, микоплазмы, грибы, риккетсии), кровепаразиты, гельминты, некоторые антибиотики обладают ростостимулирующим действием.

Характерно, что антибиотики оказывают противомикробное действие уже в очень низких концентрациях — 0,8—12,5 ЕД, или 1—10 мкг/мл, что соответствует разведению 1 : 1 000 000—1 : 100 000.

Антибиотики и продукты их разрушения имеют очень низкую токсичность, за исключением неомицина, который в больших дозах при пероральном введении обладает нефротоксическим эффектом, и амфотерицина В, проявляющего токсическое действие при ингаляционном применении суточным цыплятам в дозах свыше 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>. В силу этого антибиотики можно вносить в корма, питьевую воду, а также ингаляировать птице в дозах, иногда превышающих терапевтические.

В настоящее время антибиотики постоянно находятся в арсенале ветеринарного врача, без них порой невозможно справиться с отдельными болезнями птиц, а применение некоторых из них вошло в технологию выращивания птиц (ингаляционное применение не-

омицина, морфоциклина и других во время вывода цыплят для предупреждения их аэрогенного перезарождения возбудителями пуллороза-тифа, колибактериоза и респираторного микоплазмоза).

**Механизм действия.** В отличие от протоплазматических ядов и других химических агентов, губительно действующих на микробную клетку, антибиотики характеризуются специфичностью действия. Оно проявляется в том, что они влияют на различные виды обмена веществ, которые играют особенно важную роль у микроорганизмов, но при этом не нарушают или практически не затрагивают основные процессы жизнедеятельности макроорганизма. Установлено, что антибиотики, препятствуя росту бактерий или процессу их деления, подавляют синтез белка; блокирующие действуют на дыхание бактерий; тормозят использование бактериями целого ряда продуктов питания, которые необходимы для поддержания их роста, деления и вообще жизнедеятельности; снижают поверхностное натяжение клетки, в результате чего нарушаются процесс проницаемости ее поверхности, ход окислительно-восстановительных реакций, что сопровождается накоплением недоокисленных продуктов, губительно действующих на микроорганизмы. Этим далеко не исчерпывается сложный механизм антимикробного действия антибиотиков, так как антимикробный эффект представляет собой лишь один из элементов действия препарата на сложный инфекционный процесс, при котором ведущая защитная роль принадлежит самому организму. Поэтому при антибиотикотерапии нужно говорить о двух сложных механизмах, локализирующих инфекционный процесс, — это ингибирующее действие препарата на микробную клетку и активизация защитных механизмов макроорганизма.

Вот почему в последнее время при терапии и профилактике болезней птиц одновременно с антибиотиками стали применять различные биостимуляторы (витамины, продигиозан, дигазол, тканевые препараты и др.), значительно повышающие эффективность антибиотиков.

Антибиотики обладают бактериостатическим и бактерицидным действием. Большинство этих препаратов бактерицидное действие проявляет в концентрациях,

превышающих бактериостатические в десятки, сотни раз и более.

По antimикробной активности антибиотики подразделяют на препараты с широким и узким antimикробным спектром действия. Антибиотики широкого antimикробного спектра действия проявляют активность по отношению как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Антибиотики с узким antimикробным спектром действия имеют ограниченный диапазон губительного действия на микроорганизмы, который распространяется чаще всего на грамположительные бактерии. Наиболее сильное действие на грамположительные бактерии оказывает пенициллин, несколько слабее действуют тетрациклин, левомицетин и очень слабо — стрептомицин. Наибольшим эффектом против грамотрицательных микроорганизмов обладают левомицетин, тетрациклин, неомицин и более слабо действует стрептомицин. Важно то положение, что тетрациклин и левомицетин влияют на устойчивые к пенициллину и стрептомицину микроорганизмы, поэтому их можно применять с успехом тогда, когда два последних антибиотика перестают действовать.

К новым антибиотикам с широким antimикробным спектром действия относится ампициллин — полусинтетический пенициллин, активный в отношении грамотрицательных и грамположительных (особенно устойчивых к пенициллину) микроорганизмов.

Более сильного antimикробного эффекта препарата, расширения спектра действия можно добиться комбинированным применением антибиотиков и других antimикробных средств. При этом следует помнить, что основной принцип комбинированной терапии — применение антибиотических средств с разным механизмом действия, которое необходимо учитывать при назначении сочетаний препаратов. Подобное сочетание может вызвать взаимное усиление antimикробного действия или взаимную нейтрализацию, а иногда и взаимопротиводействие.

Принято подразделять:

индифферентное действие — сочетание препаратов не приводит к изменению эффекта каждого из них, взятого в отдельности;

аддитивное действие — полученный эффект равен сумме действия каждого из препаратов;

синергидное действие — эффект превосходит сумму эффектов этих препаратов;

антагонистическое действие — суммарный эффект препаратов ниже действия одного из них.

Следует отметить, что практически невозможно сформулировать твердо установленных правил комбинирования антимикробных средств, так как синергидно и антагонистически действующих комбинаций препаратов против всех микроорганизмов не существует. Любая комбинация препаратов может действовать синергидно по отношению к одним микроорганизмам, антагонистически по отношению к другим и индифферентно или аддитивно по отношению к третьим. В то же время хорошо изучено проявление антимикробного действия у многих сочетаний препаратов, знание которых позволяет более успешно применять их при лечении птиц.

Многие авторы, в том числе С. М. Навашин и И. П. Фомина (1968, 1974), условно подразделяют антибиотики на две группы: 1) действующие бактерицидно — пенициллин, ампициллин, стрептомицин, бациллорацин, неомицин; 2) действующие бактериостатически — тетрациклин, левомицетин, эритромицин и др. Сочетания антибиотиков первой группы часто действуют синергидно или аддитивно. При комбинации их не возникает антагонизма. Комбинирование препаратов второй группы также не вызывает антагонизма между ними, но и не дает синергидного действия. Сочетание препаратов разных групп может привести к любому из четырех проявлений: индифферентному, аддитивному, синергидному или антагонистическому. Например, при смешивании антибиотиков второй группы (тетрациклин, левомицетин и др.) с антибиотиками первой группы (пенициллин, стрептомицин) результат будет зависеть от чувствительности микроорганизмов: если они чувствительны к антибиотикам первой группы, может возникнуть антагонизм, при резистентности их может возникнуть аддитивное или синергидное действие.

Высокий синергидный эффект проявляется при сочетании пенициллин + стрептомицин; мономицин дает хорошие сочетания с окситетрациклином, олеандомицином, эритромицином; тетрациклин — с олеандомицином, эритромицином и новобиоцином. Синергидное

1. Эффективность совместного применения антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов

Препараты	Thienimunumum	Cepetomunumum	Thiomimikumum	Terpenimikumum	Heomimikumum	Cepetomunumum	Thienimunumum	Terpenimikumum	Thiomimikumum	Terpenimikumum	Cepetomunumum	Thienimunumum	Heomimikumum	Cepetomunumum	Thiomimikumum	Terpenimikumum	Thienimunumum	Cepetomunumum	
Пенициллины	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Стрептомицин	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Неомицины	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Тетрациклины	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Левомицетин	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Полимиксин	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Эритромицин	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Олеандомицин	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Новобиоцин	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сульфаниламиды	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Нитрофураны	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Обозначения: +++ синергическое действие — эффект совместного применения двух антибиотиков превышает простую сумму действия каждого препарата в отдельности; добиться эффекта, равного синергическому действию препарата, не удается при увеличении доз каждого из антибиотиков; ++ аддитивное действие (суммация) — представляет собой общий эффект двух антибиотиков или других препаратов, равный сумме действия каждого из них в отдельности, при этом каждый препарат действует независимо от другого; + индифферентное действие — при сочетании препаратов не наблюдается изменения активности каждого из них в отдельности; ± иногда наблюдается antagonизм — эффект, достичаемый при сочетании двух препаратов, ниже, чем из этого в отдельности наиболее эффективного препарата; — усиление побочного действия.

действие может проявляться и при сочетании антибиотиков с другими антимикробными препаратами. Их можно применять с сульфаниламидаами или нитрофурановыми препаратами. В данном случае разный механизм антимикробного действия препаратов этих групп обеспечивает выраженный синергидный эффект.

По нашим данным (В. Д. Соколов и Н. А. Соловьев, 1973; В. Д. Соколов и Г. Е. Афанасьева, 1978), при сочетании одного из антибиотиков с ионным серебром наблюдалось выраженное синергидное действие по отношению к возбудителям колибактериоза (тетрациклин, олеморфоциклин, неомицин), пуллороза-тифа (олеморфоциклины, неомицин) и респираторного микоплазмоза (морфоциклин, олеморфоциклин). Подобный синергидный эффект в отношении возбудителя пуллороза-тифа был получен от применения сочетания ампициллина с этакридина лактатом. Этот эффект можно объяснить разным механизмом антимикробного действия ампициллина и этакридина лактата — первый действует на клеточные структуры, а второй подавляет синтез белка.

В таблице 1 показана эффективность совместного применения антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов.

В зарубежной практике и у нас птицеводы широко применяют комбинированные препараты (антибиотики с различными химиотерапевтическими и биологическими средствами).

Из большого количества антибиотиков (в настоящее время синтезировано более 1000 антибиотиков) в птицеводстве нашли применение препараты из групп пенициллинов, тетрацикличес, аминогликозидов, полиенов и их многочисленные производные.

## Пенициллины

В группу пенициллинов входят антибиотические вещества природного происхождения и их биологически активные аналоги, полученные синтетическим или биосинтетическим путем или в результате химических превращений природного пенициллина. К ним относятся: бензилпенициллин и его соли, эммоновоциллин, бициллин, феноксиметилпенициллин, полусинтетические пенициллины, в частности ампициллин.

Как указывает И. Е. Мозгов (1971), в основе антибактериального действия пенициллинов лежит нарушение процессов биосинтеза стенки микробной клетки в результате угнетения синтеза полимера мукопептида, идущего на построение клеточной стенки. Подавляя образование стенки бактерий, антибиотики вызывают лизис микроорганизма вследствие нарушения его защитных и обменных функций. Кроме того, пенициллины нарушают обменные процессы у чувствительных к ним микроорганизмов, что приводит к прекращению их размножения. Одновременно они влияют благоприятно на макроорганизм. Это проявляется в активизации защитных механизмов последнего: повышении функции фагоцитоза, снижении уровня интоксикации организма, активизации окислительно-восстановительных процессов.

Препараты активны в основном против грамположительных микроорганизмов (стрептококки, пневмококки, стафилококки), против клостридий и спирохет в период активного роста бактерий. На покоящиеся микробные клетки пенициллины практически не оказывают своего специфического действия. К пенициллинам устойчивы грамотрицательные микробы кишечно-тифозной группы, туберкулезные бактерии, вирусы, риккетсии, простейшие грибы. Исключение составляет ампициллин, который активен в отношении кишечной палочки и сальмонелл. Этот препарат и представляет на сегодняшний день наибольший интерес для ветеринарной практики.

Распределение в организме птиц. Пенициллины быстро всасываются при парентеральном введении. В желудочно-кишечном тракте птиц, особенно в желудке, антибиотики разрушаются под действием желудочного сока, поэтому пероральное введение их нерентабельно, за исключением феноксиметилпенициллина, характеризующегося высокой кислотоустойчивостью.

После поступления в кровь пенициллины быстро распределяются по организму и относительно быстро (через 4—6 ч) выводятся из него. При этом в крови птиц в течение первого часа после введения бензилпенициллина создаются высокие концентрации его (0,48—3,84 мкг/мл), которые удерживаются около 4—6 ч (В. И. Ежов, 1967). Поэтому для поддержания

нужной концентрации препараты вводят через каждые 4—5 ч.

Антибиотики проникают почти во все органы и ткани, кроме головного и спинного мозга, куда они могут поступить только при наличии воспалительных процессов или других патологических состояниях (Н. С. Акулова, 1966).

Пролонгированные пенициллины удерживаются в крови в терапевтических концентрациях значительно дольше: бензилпенициллина новокаиновая соль — до 12 ч, экмоловоциллин — до 18—24 ч, а бициллины создают депо пенициллина в организме птиц в течение длительного времени. При этом концентрации препарата в организме птиц зависят от дозы. Так, по данным И. В. Сидорова (1976), при однократном внутримышечном введении уткам бициллина-3 в дозе 50 000 ЕД/кг уже в течение первого часа в крови достигается высокая концентрация пенициллина (3,8—4 мкг/мл), которая, постепенно снижаясь до 0,09 мкг/мл, удерживается на протяжении 24 ч. При дозе 100 000 ЕД/кг высокие концентрации пенициллина в крови птиц (3,8—0,12 мкг/мл) сохраняются на протяжении 24 ч, а терапевтический уровень его (0,12—0,06 мкг/мл) — еще в течение 4—5 дней. При этом антибиотик проникает почти во все органы и ткани птиц, в том числе и в спинной мозг, создавая там высокие концентрации.

Концентрации пенициллинов в организме птиц зависят не только от препарата и дозы, но и от способа введения. Например, при приеме внутрь максимальная концентрация ампициллина в крови достигается через 1—2 ч, при внутримышечном введении — через 30 мин (Н. Ф. Калабухова, 1973), при внутривенных инъекциях — через 15 мин (Э. Ф. Малюгин и др., 1972). Антибиотик удерживается в организме в течение 6 ч. Концентрация препарата в крови и время его циркуляции в организме значительно увеличиваются при удвоении дозы. До 80 % ампициллина от концентрации в сыворотке крови содержится в плевральной и синовиальной жидкостях. Многие исследователи отмечают, что при различных способах введения наивысшие концентрации антибиотика регистрируются в печени, почках, желчи, а наименьшая — в легких. При ингаляционном методе применения, наоборот, наивысшие концентра-

ции ампициллина обнаруживаются в легочной ткани. Так, по данным Г. Е. Афанасьевой (1979), концентрация ампициллина в организме суточных цыплят (препарат был применен ингаляционно в дозе 250 мг/м<sup>3</sup>, экспозиция 50 мин; перорально и внутримышечно в дозах по 50 мг/кг) зависела от способа его введения (табл. 2).

## 2. Концентрация ампициллина в организме птиц при разных способах введения, мкг/г

Органы и ткани	Время исследования после применения препарата, ч			
	1	8	24	33
<i>Пероральное введение</i>				
Легкие	0,2±0,04	Следы	—	—
Печень	1,0±0,01	1,5±0,2	—	—
Почки	1,0±0,1	0,9±0,02	—	—
Желудок	2,0±0,04	Следы	—	—
Мышцы	0,8±0,01	»	—	—
Кровь, мкг/мл	1,4±0,01	»	—	—
Головной мозг	—	—	—	—
<i>Внутримышечное введение</i>				
Легкие	0,4±0,01	Следы	—	—
Печень	1,1±0,01	0,9±0,09	Следы	—
Почки	0,2±0,03	0,9±0,08	»	—
Желудок	0,3±0,01	Следы	—	—
Мышцы	0,5±0,01	—	—	—
Кровь, мкг/мл	0,8±0,01	—	—	—
Головной мозг	—	—	—	—
<i>Ингаляционное введение</i>				
Легкие	3,0±0,16	0,9±0,02	Следы	Следы
Печень	1,0±0,1	Следы	—	—
Почки	1,0±0,1	0,5±0,01	—	—
Желудок	—	—	—	—
Мышцы	0,9±0,1	—	—	—
Кровь, мкг/мл	1,2±0,18	Следы	—	—
Головной мозг	—	—	—	—

Из данных таблицы 2 видно, что наибольшие концентрации антибиотика при пероральном введении обнаруживаются в желудке и печени, при внутримышечной инъекции — в печени и при ингаляциях препа-

рата — в легких (до 3,0 мкг/г, тогда как при пероральном и внутримышечном применении 0,2—0,4 мкг/г). Через 8 ч после перорального и внутримышечного применения препарата он регистрируется в легких лишь в виде следов, в то же время после ингаляций его концентрация в легких составляет 0,9 мкг/г, а в виде следов ампициллина обнаруживается в тканях легких в течение 36 ч.

Почти аналогичные данные получил В. И. Ежов (1979), изучив распределение ампициллина в организме цыплят при внутримышечном и пероральном способах введения. Автор установил, что при внутримышечном введении антибиотика (доза 50 мг/кг) последний в наивысших концентрациях регистрируется в крови, печени, почках, а также в стенках тонких и толстых кишок в течение 6 ч после инъекции. При пероральном введении ампициллина в той же дозе его концентрации в указанных органах и тканях были значительно меньше, как и время циркуляции в организме. Характерно, что даже при высоких дозах антибиотика (100 мг/кг) он не был обнаружен в организме цыплят спустя 24 ч после введения.

**Бензилпенициллин.** Выпускают в форме натриевой или калиевой соли. В 1 мг сухого вещества натриевой соли содержится около 1670 ЕД, а в калиевой соли — 1600 ЕД бензилпенициллина. Это белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде. При комнатной температуре сохраняют активность на протяжении трех лет, тогда как в растворах малоустойчивы. Их активность быстро снижается в присутствии кислот, щелочей, солей тяжелых металлов и некоторых окислителей (марганец, перекись водорода, йод). Разрушаются под влиянием спирта, глицерина, фенола, формалина, желудочного сока и бактериального фермента — пенициллиназы.

Препараты эффективны против стрептококков, пневмококков и спирохет. Применяют в комбинации со стрептомицином, сульфаниламидаами, специфическими сыворотками и глобулинами.

Учитывая, что при пероральном применении препараты разрушаются, а внутримышечное введение очень трудоемко, их использование в птицеводстве было довольно ограниченным. Однако в связи с увеличением в последнее время кокковых инфекций среди молодняка

птиц и появлением на вооружении ветеринарных специалистов ингаляционного метода применения химио-препараторов применение натриевой и калиевой солей бензилпенициллина будет расширяться, так же как и применение новокаиновой соли бензилпенициллина и пролонгированных пенициллинов — экмоновоциллина и бициллина.

**Феноксиметилпенициллин.** По химическому строению он близок к бензилпенициллину. Плохо растворим в воде. Ввиду высокой кислотоустойчивости (не разрушается кислотой желудочного сока) его можно применять внутрь с кормом.

**Ампициллин.** Выпускают в виде ампициллина тригидрата (белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде) и в виде натриевой соли (белый порошок, легко растворимый в воде). В 1 мг сухого вещества содержится около 1700 ЕД препарата.

Препарат из группы полусинтетических пенициллинов с широким антимикробным спектром действия; этот спектр гораздо шире, чем у тетрациклина, левомицетина, бензилпенициллина и др. Ампициллин активен по отношению к грамположительной и грамотрицательной микрофлоре, что выгодно отличает его от других пенициллинов. При этом активность к грамотрицательным бактериям в 10 раз выше, чем к грамположительным. Поэтому действие его в отношении кишечной палочки и сальмонелл выражено ярче, чем тетрациклина, левомицетина, неомицина. Антибиотик так же активен в отношении всех тех групп микроорганизмов, на которые действуют и перечисленные выше антибиотики. Он влияет на кишечную палочку, палочку инфлюэнзы, протея, на возбудителя брюшного тифа. Кроме того, ампициллин активен в отношении стрептококков, менингококков, пневмококков, некоторых штаммов стафилококков. На кишечную палочку он действует сходно с левомицетином и тетрациклическим.

Н. С. Марченко (1976), Г. Е. Афанасьева (1977) отмечают бактерицидное действие ампициллина на возбудителя пуллороза-тифа. При этом бактерицидные концентрации этого препарата лишь на немного превышают минимальные концентрации, подавляющие рост микроорганизмов. По силе антимикробного влияния на *S. gallinarum-pullorum* значительно превосходит

дит неомицин и левомицетин. В отношении кишечной палочки не уступает по активности неомицину, левомицетину и значительно превосходит тетрациклины.

Со многими антибиотиками проявляет аддитивную активность (по отношению к кишечной палочке и сальмонеллам), а с ионами серебра и этакридином лактатом (риванолом) — выраженное синергидное действие (Г. Е. Афанасьева, 1977).

Как и феноксиметилпенициллин, ампициллин стабилен в кислой среде, а значит, может быть применен перорально. Хорошо всасывается при всех способах введения, в том числе и ингаляционном.

**Метициллин.** Выпускают в виде натриевой соли. Это белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Разрушается под действием кислот, щелочей, устойчив к действию пенициллиназы, медленно разрушается при хранении.

Метициллин, как и ампициллин, относится к полу-синтетическим пенициллинам и обладает высокой эффективностью в отношении устойчивых к другим пенициллинам микроорганизмов, в особенности стафилококков. Активен и в тех случаях, когда стафилококки устойчивы к действию других антибиотиков — тетрациклину, левомицетину, стрептомицину. В то же время метициллин по своей антимикробной активности в отношении стрептококков, пневмококков уступает бензилпенициллину.

**Оксациллин** — препарат из группы полусинтетических пенициллинов. Выпускают в виде натриевой соли. Это белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, легко растворимый в воде. Можно применять внутримышечно и внутрь, так как не разрушается соляной кислотой и ферментами кишечного сока. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро выделяется почками.

В отличие от метициллина оксациллин обладает несколько большей антимикробной активностью, в частности по отношению большого количества штаммов стафилококков. Устойчивость микроорганизмов к оксациллину вырабатывается медленнее, чем к метициллину.

**Ампиокс** — комбинированный препарат, состоящий из смеси натриевых солей ампициллина и оксациллина в соотношении 2:1. Это пористая масса белого цвета

с желтоватым оттенком, горького вкуса, гигроскопична, легко растворима в воде.

Препарат объединяет свойства ампициллина и оксациллина, поэтому обладает сравнительно широким антимикробным спектром действия. Очевидно, между ампициллином и оксациллином проявляется синергизм. Удобен для ингаляционного применения.

**Диклоксациллин.** Выпускают в виде натриевой соли. Это белый кристаллический порошок горького вкуса, со специфическим запахом, слабо гигроскопичен, легко растворим в воде.

Антибиотик, являясь представителем группы полусинтетических пенициллинов, по антимикробному спектру действия не отличается от других препаратов этой группы, но более активен в отношении пенициллинов образующих стафилококков. Слабо действует на грам-отрицательные бактерии.

Диклоксациллин хорошо резорбируется из желудочно-кишечного тракта, проникает в ткани и жидкости организма.

## Тетрациклины

В основе строения тетрациклических антибиотиков лежит конденсированное четырехциклическое полифункциональное гидроафтаценовое соединение — тетрациклин, давшее название всей группе веществ (тетрациклин и его соль, хлортетрациклин, окситетрациклин и др.).

Антибиотики этой группы активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Препараты устойчивы в кислой среде и в ней более активны. Действуют на микроорганизмы, локализующиеся в тканях и клетках организма. Антибиотические спектры индивидуальных тетрациклических антибиотиков очень близки между собой. Их активность в отношении грамположительных микроорганизмов выше, чем в отношении грамотрицательных, и уменьшается в ряду хлортетрациклин — тетрациклин — окситетрациклин. Многие штаммы грамотрицательных бактерий несколько чувствительнее к тетрациклину, чем к хлортетрациклину.

Эти антибиотики практически не отличаются между собой как в отношении всасывания и распределения в

организме, так и по действию, побочным явлениям и устойчивости. Отличаются друг от друга главным образом по быстроте расщепления в организме: хлортетрациклин — окситетрациклин — тетрациклин.

Устойчивость у микроорганизмов к тетрациклинам развивается медленно. Действуют эти антибиотики бактериостатически. Предполагают, что в основе этого действия лежит нарушение синтеза белка и торможение образования нуклеиновых кислот цитоплазмы микробной клетки. Тетрациклины адсорбируются микробной клеткой, что ведет к нарушению проницаемости ее мембран, нарушению процессов газообмена и энзиматических процессов. В более высоких концентрациях тетрациклины тормозят синтез мукопептида клеточной стенки и оказывают уже бактерицидное действие. Наиболее чувствительны к действию этих антибиотиков молодые, растущие бактерии.

Двух- и трехвалентные металлы (железо, алюминий, медь, кальций и др.), образуя с тетрациклинами плохо растворимые в воде внутримолекулярные соединения, резко снижают их активность.

Распределение в организме птиц. Тетрациклины хорошо всасываются при всех методах введения (пероральном, внутримышечном и ингаляционном), создают в крови высокие концентрации препаратов и проникают почти во все органы и ткани. При этом концентрации антибиотиков в органах и тканях зависят от дозы препарата, способа введения, вида, возраста и функционального состояния организма птиц.

Многими исследователями, в том числе и нами, установлено, что после перорального применения максимальная концентрация антибиотиков в крови птиц достигается через  $1\frac{1}{2}$ —4 ч и удерживается (в зависимости от дозы) в течение 8—12 ч. При дозе 40 000 ЕД/кг наивысшая концентрация тетрациклина в крови цыплят наблюдается через 4—6 ч после введения препарата и составляет 1,5—2,0 ЕД/мл. У взрослых кур эти концентрации значительно ниже. После внутримышечного введения препаратов наивысшие концентрации их в крови обнаруживаются уже через 1 ч, удерживаются они до 12—24 ч. При ингаляциях антибиотики уже сразу после их распыления обнаруживаются в крови и в других органах и тканях. Однако наивысшие кон-

центрации регистрируются в тканях легкого. В этом органе антибиотики продолжительнее удерживаются — до 36—48 ч.

Выяснено, что при многих болезнях птиц (пуллороз-тиф, пастереллез, гастроэнтериты и др.) тетрациклины регистрируются в организме птиц в более высоких концентрациях и циркулируют более длительное время, чем в организме здоровых птиц. При повторных введениях тетрациклины накапливаются в организме птиц в значительно меньших концентрациях.

Интересные данные были получены нами при изучении распределения тетрациклина в костном мозге и костной ткани. Так, при однократном пероральном введении препарата в дозе 40 000 ЕД/кг антибиотик достигает наивысших концентраций в костном мозге к шести часам с момента его введения (2,4 ЕД/г) и удерживается на этом уровне до трех суток. Затем концентрации постепенно снижаются, но на шестые сутки препарат еще обнаруживаются в костном мозге в количестве до 0,45 ЕД/г. В костную ткань антибиотик проникает через 2 ч после введения, достигает наивысших концентраций (1,86—2,0 ЕД/г) к шести часам, удерживается на этом уровне до двух суток, после чего концентрации его снижаются, однако на пятые сутки препарат еще регистрируют в костной ткани (0,32 ЕД/г). У цыплят старших возрастов концентрации антибиотика в костном мозге и костной ткани были ниже. У кур при однократном пероральном введении тетрациклинов не был обнаружен в костной ткани. По-видимому, антибиотик интенсивнее проникает в растущую костную ткань.

Для большинства антибиотиков, в том числе и для тетрациклинов, применяемых в обычных дозах, гемато-энцефалический барьер практически непреодолим, так как препараты не обнаруживаются в головном и спинном мозге (В. И. Бойко, 1959; В. И. Астраханцев, 1963; В. С. Закордонец, 1965; и др.). Однако это положение правомочно лишь для клинически здоровой птицы. Нами установлено, что тетрациклин, примененный перорально в дозе 40 мг/кг цыплятам, больным пуллорозом-тифом, проникает в головной мозг и обнаруживается в нем в концентрациях от 0,15 до 1,2 ЕД/г, сохраняясь в тканях мозга до 28—36 ч. Как правило, антибиотик проникает в головной мозг при его введе-

нии спустя сутки после заражения цыплят и обладает этой способностью в течение 4—6 суток после заражения, т. е. в момент выраженной бактериемии организма. Эти результаты в определенной мере согласуются с данными Э. А. Рудзит (1962) и В. П. Яковлева и Г. Я. Кивмана (1963), которые сообщают, что проницаемость гемато-энцефалического барьера для пенициллина и тетрациклинов нарушается при различных видах шока и при экспериментальной стафилококковой интоксикации у кроликов.

При однократном и многократном применении тетрациклина курам в дозе 40 мг/кг он обнаруживается в яйце, снесенном через 10—24 ч после применения (в белке 0,06—0,78 ЕД/мл, в желтке 0,06—0,60, в скорлупе 0,15—1,2 ЕД/г). Независимо от длительности применения препарата через двое суток после прекращения его дачи антибиотик в яйце не обнаруживается.

Замечено, что при равнозначных дозах и возрасте птицы наибольшие концентрации окситетрациклина и хлортетрациклина наблюдаются при даче препаратов с водой, а не с кормом.

Имеются различия в абсорбции тетрациклических антибиотиков в организме птиц в зависимости от вида. Так, установлено (В. И. Ежов, 1967), что пролонгированные препараты дабиомицин и дитетрациклин создают более низкие концентрации и меньшее время циркулируют в организме кур (3—7 суток) по сравнению с утками (13 дней). В отличие от этого в крови утят при даче тетрациклических препаратов наблюдается более низкий уровень хлортетрациклина по сравнению с цыплятами, получавшими этот препарат в равных дозах. Не выявлено различия в концентрации антибиотиков у цыплят и индюшат.

Пролонгированные тетрациклины — дитетрациклин и дабиомицин хорошо всасываются лишь при парентеральном (внутримышечном) введении. Однако в первые сутки их концентрации ниже, чем при введении тетрациклина или хлортетрациклина. Задерживаются в тканях организма до 20—23 дней (В. И. Ежов, 1963). Характерно, что при даче внутрь эти препараты почти не всасываются в кровь, но зато создают высокие концентрации в содержимом желудочно-кишечного тракта, задерживаясь в нем до 96 ч (Г. А. Шакарян, 1967).

При ингаляционном применении наивысшие концентрации тетрациклинов регистрируются в легочной ткани. Влияние способов введения препаратов на величину концентраций антибиотиков в организме птиц можно проследить на примере морфоциклина (препарат вводили перорально и внутримышечно в дозах 50 000 ЕД/кг и ингаляировали в дозе 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>, экспозиция 50 мин). Оказалось, что способ введения препарата существенно влияет на поступление антибиотика в организм птиц и его накопление в органах и тканях (табл. 3).

### 3. Концентрация морфоциклина в организме цыплят при разных способах его введения, ЕД/г

Органы и ткани	Время исследования после применения препарата, ч			
	сразу	1	4	12
<i>Пероральное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	—	0,3±0,03	0,1±0,06	—
Печень	—	0,2±0,04	Следы	—
Почки	—	0,4±0,11	0,8±0,13	Следы
Легкие	—	0,5±0,06	0,3±0,06	»
<i>Внутримышечное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	—	4,3±0,15	2,0±0,20	0,8±0,13
Печень	—	4,0±0,30	5,0±0,15	0,9±0,20
Почки	—	5,0±0,30	36,0±0,30	5,0±0,20
Легкие	—	2,2±0,13	3,2±0,15	1,0±0,13
<i>Ингаляционное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	0,6±0,13	0,8±0,13	0,6±0,08	Следы
Печень	0,4±0,06	0,8±0,08	1,2±0,04	0,6±0,06
Почки	0,6±0,06	4,2±0,13	3,5±0,06	2,2±0,13
Легкие	9,2±0,30	8,4±0,56	6,4±0,15	5,4±0,32

Данные таблицы 3 показывают, что при пероральном применении морфоциклин в незначительных концентрациях регистрируется в сыворотке крови и печени, в почках и легких. При этом антибиотик обнару-

живается в организме в течение 4 ч. Такое низкое содержание препарата и быстрое выведение из организма, по-видимому, объясняются тем, что значительная часть антибиотика инактивируется в желудочно-кишечном тракте птиц.

При внутримышечном введении морфоциклин в относительно высоких концентрациях обнаруживается во всех исследуемых органах, за исключением головного мозга, уже в первые часы после применения. Наивысшие концентрации антибиотика обнаруживаются в почках, что указывает на быстрое его выведение из организма.

Ингаляционное применение морфоциклина создает в легких наиболее высокие концентрации антибиотика по сравнению с другими способами введения, причем эти концентрации в 2—3,5 раза выше, чем при внутримышечном применении, и, кроме того, антибиотик задерживается в легочной ткани более длительное время.

**Тетрациклин.** Антибиотик выпускают в двух формах: основания и хлористоводородной соли. Активность тетрациклина основания составляет 975 ЕД/мг, практически 1 мкг препарата соответствует 1 ЕД. Это желтый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. Плохо растворим в воде (1,7 мг/мл при 28 °C), незначительно — в спирте. Устойчив в слабокислой среде. Но легко инактивируется в растворах крепких кислот и щелочей.

Тетрациклина гидрохлорид — кристаллический порошок, желтого цвета, растворимый в воде до 0,7—1 % (10,9 мг/мл при 28 °C). В 1 мг препарата содержится 930 ЕД.

**Окситетрациклин.** Выпускают в форме основания и гидрохлорида. Окситетрациклин основание плохо растворим в воде, тогда как гидрохлорид — хорошо (6,9 мг/мл при 28 °C).

Активность препарата — 930 ЕД/мг. Антибиотик устойчив в кислой и щелочной среде. Водные растворы его при pH 1,0—9,8 и температуре 5 °C не теряют эффективности в течение месяца, а при температуре 37 °C и pH 7,0 инактивируется в течение суток.

**Хлортетрациклин.** Выпускают в форме основания (плохо растворим в воде — 0,5—0,6 мг/мл при температуре 25 °C) и хлористоводородной соли (хорошо

растворима в воде — 13 мг/мл при температуре 18 °С). Обладает наибольшей активностью в кислой среде (рН 3,5—4). В щелочной среде быстро разрушается. Активность препарата — 900 ЕД/мг. В сухом виде хлортетрациклин не теряет активности длительное время (до 48 мес).

**Дитетрациклин и дибиомицин.** Пролонгированные антибиотики, получаемые синтетически из тетрациклина (первый) и хлортетрациклина (второй). Слабо растворимы в воде. Активность дитетрациклина — 750 ЕД/мг, дибиомицина — 846 ЕД/мг.

**Морфоциклин.** Это синтетическое производное тетрациклина, один атом водорода в котором, в частности в карбоксильной группе ( $-\text{CONH}_2$ ) тетрациклина, замещен группой метилморфина. Активность морфоциклина — 1000 ЕД/мг. Препарат представляет собой пористую массу светло-коричневого цвета, горького вкуса. Легко растворяется в воде, разрушается под действием кислот и щелочей, поэтому нельзя применять перорально. Антимикробный спектр соответствует тетрациклину. В отличие от тетрациклина более активен в отношении микоплазм. Менее токсичен, чем тетрациклин, окситетрациклин и хлортетрациклин, не раздражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей и легких и обнаруживается в высоких концентрациях в организме (особенно в легочной ткани) при ингаляциях.

**Террамин и гликоциклин.** Аминометильные производные тетрациклина. Имеют тот же спектр антимикробного действия, но более активны в отношении сальмонелл и кишечной палочки, чем тетрациклин. Хорошо растворимы в воде, поэтому удобны для применения в форме аэрозолей.

**Олеморфоциклин и эритроморфоциклин.** Водорастворимые препараты, полученные на основе морфоциклинов + олеандомицин и морфоциклин + эритромицин. Антимикробный спектр соответствует морфоциклину, олеандомицину и эритромицину. Активны в отношении микоплазм (несколько слабее морфоциклина), кишечной палочки и сальмонелл (активнее морфоциклина). Удобны для ингаляционного применения.

**Олететрин.** Представляет собой смесь 2 ч тетрациклина и 1 ч олеандомицина. Обладает широким антимикробным спектром действия. Подавляет рост микро-

организмов, устойчивых к другим антибиотикам. Тетрациклин (один из компонентов) действует на грамположительные и грамотрицательные микробы, риккетсии, спирохеты. Олеандомицин (второй компонент) активен в отношении ряда грамположительных бактерий, в том числе и стафилококков, резистентных к пенициллину, тетрациклину и другим антибиотикам. К преимуществу препарата относится также значительно меньшее увеличение резистентности к данной комбинации по сравнению с каждым из входящих в ее состав отдельных препаратов.

## Макролиды

К данной группе препаратов относятся антибиотики с содержанием большого количества углерода в молекуле (больше 12) и наличием в структуре макроциклического лактамного кольца, соединенного гликозидной связью с остатками различных аминосахаров. В эту группу входит большое количество препаратов, однако в практике используют олеандомицин, эритромицин, тилозин, фармазин, спирамицин и фрадизин — новый отечественный антибиотик, аналог тилозина.

Эти антибиотики более сильно угнетают грамположительную микрофлору, действуют на некоторые грамотрицательные микроорганизмы (гемофилус, бруцеллы и др.), а также на простейших и риккетсий. Особенно сильно их действие проявляется на микоплазмы, которые устойчивы ко многим другим антибиотикам. Установлено, что у микроорганизмов почти ко всем макролидам очень быстро развивается устойчивость, причем, как правило, перекрестная.

Наиболее вероятным механизмом антимикробного действия макролидов является подавление синтеза белка. Н. Nakagawa (1960), Т. Brock, М. Brock (1959) установили, что в клетках *E. coli* эритромицин подавляет индуцированный синтез  $\beta$ -галактозидазы, а также общий синтез белка и не влияет на синтез ДНК и РНК. К. Тапака, Н. Тегаока (1966) считают, что эритромицин, очевидно, связывается с рибосомами бактерий. Обработка рибосом *E. coli* антибиотиком с последующей отмыvkой и диализом приводит к тому, что такие рибосомы становятся неспособными функционировать в бесклеточной системе синтеза полилизи-

на. Однако детали действия макролидов на синтез белка пока полностью не выяснены. Многие авторы указывают на сходство механизмов действия эритромицина и хлорамфеникола, двух совершенно разных по химической природе антибиотиков.

Распределение в организме птиц. Макролиды очень хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта птиц. Максимальные концентрации их в крови обнаружаются через 1—3 ч после введения. По данным Ю. Ф. Клачковой (1971), олеандомицин при пероральном применении в высоких терапевтических концентрациях (0,25—3 мкг/мл) сохраняется в крови 5—6 ч. После всасывания макролиды легко проникают во все органы и ткани (за исключением головного мозга) и в наибольших концентрациях обнаружаются в печени, почках и легких.

Из макролидных антибиотиков наиболее своеобразно распределяется по организму птиц тилозин. Как сообщают многочисленные авторы, независимо от путей введения наивысшая его концентрация создается в легких. Поэтому его и применяют почти как специфическое химиотерапевтическое средство при респираторном микоплазмозе птиц. Однако, по нашим данным (В. Д. Соколов и др., 1969), наиболее высокие концентрации антибиотика в легких обнаружаются при ингаляционном применении (табл. 4).

Как видно из данных таблицы 4, наивысшие концентрации тилозина в легких птиц обнаружаются при ингаляционном применении препарата и в 2—3 раза превосходят таковые при пероральном и внутримышечном введении антибиотика. В то же время и при пероральном, и при внутримышечном способах применения наивысшие концентрации тилозина регистрировались в легких птиц по сравнению с другими органами и тканями организма. Почти аналогично проходило накопление и распределение в организме птиц спирамицина и фрадизина.

**Эритромицин.** Наиболее важный антибиотик из группы макролидов. Это белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, малорастворим в воде (1—2 мг/мл) и хорошо — в органических растворителях. Активность — 1000 ЕД/мг. Подавляет рост большинства грамположительных бактерий и только немногих грамотрицательных. Проявляет синергидное дейст-

4. Концентрация тилозина в организме цыплят  
при разных способах введения, мкг/г

Органы и ткани	Время исследования после применения препарата, ч			
	сразу	1	4	12
<i>Пероральное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, мкг/мл	—	Следы	Следы	—
Печень	—	1,5±0,27	0,9±0,04	Следы
Почки	—	0,75±0,04	1,2±0,88	0,8±0,08
Легкие	—	4,5±0,18	2,1±0,08	0,8±0,04
<i>Внутримышечное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, мкг/мл	—	Следы	0,8±0,04	Следы
Печень	—	1,2±0,08	1,0±0,08	0,8±0,04
Почки	—	0,92±0,08	1,5±0,08	1,0±0,14
Легкие	—	3,8±0,19	2,2±0,17	0,4±0,08
<i>Ингаляционное введение</i>				
Головной мозг	—	—	0,7±0,04	—
Сыворотка крови, мкг/мл	Следы	Следы	0,8±0,08	Следы
Печень	0,83±0,12	»	1,0±0,08	0,4±0,04
Почки	0,91±0,14	0,87±0,19	1,0±0,08	0,8±0,04
Легкие	9,2±0,27	9,7±0,27	7,4±0,08	1,4±0,08

вне в сочетании со стрептомицином и сульфанилами-дами.

**Олеандомицин.** Спектр антимикробного действия олеандомицина близок к спектру действия эритромицина и других макролидов. Выпускают в виде солей. В практике чаще применяют олеандомицина фосфат — с желтоватым оттенком порошок, горького вкуса, хорошо растворим в воде (0,4 г/мл), с активностью 800 ЕД/мг. Привыкание микроорганизмов к олеандомицину развивается медленно. Синергидное действие проявляется в сочетании с тетрациклином.

**Тилозин.** Импортный препарат, выпускаемый в виде солей — тилозина фосфата и тилозина тарtrата. По антимикробному действию обе соли сходны между собой. Для практического применения тилозин готовят в двух

формах: для дачи с питьевой водой и для парентерального введения (очищенный препарат). Обе формы хорошо растворимы в воде. Тилозин в мировой практике считается лучшим антимикоплазмозным препаратом.

**Спирамицин.** Импортный препарат, выпускаемый в виде основания, плохо растворимого в воде, и в виде солей, хорошо растворимых в воде. Обладает высокой направленной активностью против микоплазм.

**Фармазин.** Импортный препарат, выпускаемый в виде основания, плохо растворимого в воде, и в виде солей, хорошо растворимых в воде. Как и спирамицин, обладает высокой направленной активностью против микоплазм. Широко применяется для профилактики респираторного микоплазмоза при выращивании молодняка птиц и для разрыва эпизоотической цепи инфекции при глубинной обработке инкубационных яиц.

**Фрадизин.** Отечественный антибиотик. Аналог тилозина, идентичен ему по антимикоплазмозному действию. Выпускают в виде основания, добавляемого как премикс в комбикорма, и в виде солей — фрадизина тарtrата и фрадизина фосфата.

## Аминогликозиды

К этой группе препаратов относятся антибиотики с различным химическим строением: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин, гентамицин и др. Все они широкого спектра действия, активны против грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, однако каждый из препаратов имеет свои особенности. Например, спектр противомикробного действия стрептомицина близок к таковому пенициллинов, но несколько шире. Кроме того, различия заключаются в том, что пенициллин влияет главным образом на развивающиеся микроорганизмы, а стрептомицин подавляет рост не только размножающихся бактерий, но и в стадии покоя. Эта особенность, а также неодинаковый механизм действия этих антибиотиков обусловливают хорошо выраженное синергидное действие.

К стрептомицину очень быстро возрастает устойчивость у микроорганизмов, тогда как к другим представителям этой группы — очень медленно. Стрептомицин активнее в отношении грамположительной микрофлоры, а неомицин — в отношении грамотрицательной.

Механизм действия на микробную клетку состоит в подавлении синтеза белка на уровне рибосом.

Распределение в организме птиц. Большинство антибиотиков этой группы (стрептомицин, неомицин) практически не всасывается в кишечнике и почти полностью выводится из организма, оказывая лишь местное действие. При парентеральном введении препараты быстро проникают в кровь, достигая в ней высоких концентраций через 30—50 мин после инъекции. В организме препараты распределяются очень неравномерно: около 50 % их адсорбируется в органах дыхания, а в большинстве других органов их концентрации в 3—4 раза ниже, чем в крови. При внутримышечном введении стрептомицин не проникает в стенку кишечника, тогда как неомицин обнаруживается там в относительно высоких количествах. Кроме того, при внутримышечном введении неомицина проникает через гемато-энцефалический барьер. Однако в наших опытах при внутримышечном введении неомицина в дозе 50 мг/кг не удалось обнаружить антибиотик в головном мозге.

Как и антибиотики, макролиды (тилозин) аминогликозиды обладают выраженным тропизмом при распределении в организме — наибольшие их концентрации регистрируются в легочной ткани. Наибольшее же содержание этих препаратов, в частности неомицина, в легких птиц регистрируется при ингаляциях. В серии опытов (В. Д. Соколов, 1974) мы изучили динамику распределения неомицина в организме птиц, примененного ингаляционно в дозе 1 000 000 ЕД/м<sup>3</sup> при экспозиции 50 мин и перорально и внутримышечно в дозах по 50 000 ЕД/кг (табл. 5).

Данные таблицы 5 показывают, что при пероральном применении неомицина в органах и тканях птиц (сыворотка крови, почки, легкие) обнаруживались только следы препарата, что свидетельствует о том, что он практически не всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. Эти результаты согласуются с данными С. М. Навашина и И. П. Фоминой (1970), полученными в опытах на лабораторных животных.

При внутримышечном введении неомицина быстро всасывается в кровь, достигая в ней и в других органах высоких концентраций в первые часы. При этом наиболее высокие концентрации антибиотика в первые че-

тыре часа регистрировались в сыворотке крови и были значительно выше, чем при ингаляционном применении препарата. Через 4—12 ч после внутримышечного введения препарата его наивысшие концентрации наблюдались в почках, а также превышали таковые при ингаляционном способе применения антибиотика. Следует подчеркнуть, что в данном случае ингаляционный метод применения препарата выгодно отличается от внутримышечного. Во-первых, при ингаляциях неомицина в легких цыплят создаются более высокие концентрации антибиотика (в 2—3 раза) и препарат длительно задерживается в этом органе, что особенно важно при терапии и профилактике респираторных болезней птиц; во-вторых, при этом способе применения неомицина значительно медленнее элиминируется из организма, отчего в почках регистрируются невысокие концентрации препарата.

##### 5. Концентрация неомицина в организме цыплят при разных способах введения, ЕД/г

Органы и ткани	Время исследования после применения препарата, ч			
	1	4	12	24
<i>Пероральное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	Следы	Следы	—	—
Печень	—	—	—	—
Почки	—	Следы	Следы	—
Легкие	Следы	»	—	—
<i>Внутримышечное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	6,5±0,23	6,0±0,18	2,2±0,13	1,2±0,13
Печень	1,2±0,18	2,5±0,25	2,8±0,15	1,0±0,18
Почки	2,8±0,13	6,9±0,23	5,6±0,13	2,0±0,13
Легкие	2,1±0,15	2,6±0,13	2,2±0,06	1,2±0,13
<i>Ингаляционное введение</i>				
Головной мозг	—	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	2,2±0,18	1,0±0,56	0,6±0,13	—
Печень	Следы	Следы	Следы	—
Почки	1,8±0,09	2,2±0,23	1,5±0,17	0,8±0,09
Легкие	6,0±0,48	4,9±0,23	3,8±0,23	3,6±0,37

центрации ( $2,2 \pm 0,23$  ЕД/г против  $6,9 \pm 0,23$  ЕД/г), в силу этого уменьшается нефротоксический эффект, присущий этому препарату при внутримышечных инъекциях.

**Стрептомицин.** Антибиотик широкого спектра действия. Антимикробная активность препарата снижается в кислой среде и повышается в щелочной. Выпускают в виде стрептомицина сульфата (активность 1000 ЕД/мг), дегидрострептомицина сульфата (активность 800 ЕД/мг), стрептодимицина (смесь из равных количеств стрептомицина сульфата и дегидрострептомицина сульфата) и стрептомициллина (комбинированный препарат, состоящий из 250 000 ЕД стрептомицина и дегидрострептомицина сульфата, 100 000 ЕД калиевой и 300 000 ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина).

Соли стрептомицина хорошо растворимы в воде, а стрептомициллин — частично (образует суспензию).

**Неомицин.** Выпускают неомицина сульфат, который является смесью трех форм неомицина: А, В, С. Это белый, с желтоватым оттенком порошок или пористая масса без вкуса и запаха, хорошо растворяется в воде. Растворы устойчивы к высоким температурам, активность 1000 ЕД/мг. Сохраняет антимикробное действие в кислой и щелочной средах, однако активнее в последней. Оптимальная величина рН для проявления антимикробного действия лежит в границах щелочной реакции (рН 7,8). Не инактивируется воспалительным экссудатом, энзимами, желудочным соком. Антимикробный эффект антибиотика снижается в присутствии глюкозы, хлоридов, фосфатов, солей железа и алюминия. Обладает широким спектром антимикробного действия — значительно более широким, чем пенициллин, стрептомицин и бацитрацин. Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие как в стадии роста, так и в стадии покоя микробов. Активен в отношении многих грамотрицательных бактерий и кокков (кишечной палочки, аэробактера, сальмонелл, шигелл, менингококков). Из грамположительных кокков чувствительны стафилококки и дифтерийные палочки, стрептококки, а в некоторых случаях активен и в отношении синегнойной палочки и протея. До недавнего времени считался одним из активнейших препаратов (особенно при ингаляционном применении) против возбудителей пуллороза-тифа и колибактериоза. Широко при-

меняют в форме аэрозолей во время вывода цыплят для профилактики колибактериоза и пуллороза-тифа.

**Канамицин.** Выпускают в виде канамицина сульфата. По antimикробному действию близок к стрептомицину и неомицину. Угнетает активность грамположительных (стафилококки) и грамотрицательных микробов (кишечная палочка, сальмонеллы). Неактивен против стрептококков, энтерококков, пневмококков, протея и синегнойной палочки.

Токсичность канамицина ниже, чем стрептомицина, и значительно ниже, чем неомицина.

**Мономицин.** По биологическим и химическим свойствам препарат близок к неомицину и канамицину. Устойчив к воздействию щелочей, но быстро инактивируется кислотами. Обладает широким спектром antimикробного действия (преимущественно бактериостатическим). По antimикробному действию соответствует неомицину и канамицину. У микрофлоры существует перекрестная устойчивость к этим трем антибиотикам.

Препарат представляет собой порошок, легко растворимый в воде. Активность — 1000 ЕД/мг.

## Левомицетины

В эту группу антибиотиков входят левомицетин, его соли и синтомицин (по существу разновидность левомицетина). Левомицетин является синтетическим аналогом природного антибиотика хлорамфеникола.

Механизм antimикробного действия хлорамфеникола основан на его избирательной способности подавлять синтез белка в микробной клетке. Установлено, что на первую стадию биосинтеза белка — активацию аминокислот — антибиотик не действует. Не подавляет он также образование аминоацил-*S*-РНК (S. Lacks, F. Gros, 1959). Эти данные указывают на то, что хлорамфеникол блокирует одну из последующих реакций, т. е. тормозит процесс образования из аминокислот полипептидной цепочки в результате ингибирования энзимов, катализирующих образование пептидной связи в рибосомной системе белкового синтеза.

Распределение в организме птиц. Левомицетин легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация его в крови достигается через 2 ч, а терапевтическая сохраняется на про-

тяжении 6—8 ч. Антибиотик распределяется в организме подобно тетрациклину, в отличие от последнего преодолевает энцефаломиелический барьер. Наибольшее содержание антибиотика регистрируется в печени, почках и легких. Препарат сравнительно быстро (в течение 24 ч) выводится из организма.

Левомицетин обладает широким антимикробным спектром действия: эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, риккетсий, спирохет. Действует на штаммы бактерий, резистентных к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Действие в основном бактериостатическое. Устойчив в слабокислой среде, но легко инактивируется в щелочной. Оптимум действия антибиотика лежит в широких пределах рН (2,0—9,0). Активен в отношении возбудителей колибактериоза и пуллорозатифа птиц.

Выпускают в форме левомицетина (не растворимый в воде), левомицетина стеарата (не растворимый в воде, содержит около 55% левомицетина) и левомицетина-сукцината (водорастворимая соль). Последний препарат пригоден для ингаляционного применения.

## Полиеновые антибиотики

Высокая лечебно-профилактическая эффективность противобактериальных антибиотиков в определенной степени стимулировала поиски природных соединений, эффективных при лечении грибных инфекций. Эти исследования привели к открытию целого ряда антибиотиков, близких по своим химическим и биологическим свойствам, которые были объединены в группу полиеновых антибиотиков. Из многочисленной группы полиенов практическое значение имеют три антибиотика: нистатин (открытый одним из первых в 1950 г.), леворин и амфотерицин В. Полнены специфически активны против грибов и почти безвредны для бактерий.

Механизм действия полиенов обусловлен нарушением функций оболочки грибов. Они нарушают проницаемость цитоплазматических мембран, что ведет к утрате важных компонентов цитоплазмы и заканчивается гибелью клеток. Связывание полиенов мембраной гриба приводит к тому, что мембрана утрачивает способность функ-

ционировать как барьер, обусловливающий избирательную проницаемость.

Полиеновые антибиотики не растворимы в воде, растворимы в диметилформамиде, диметилсульфоксиде и водно-спиртовых смесях. Эти растворы можно разбавлять водой; если концентрация получающегося раствора не превышает 50 мкг/мл, антибиотик обычно не выпадает в осадок.

Предполагают, что биологическая активность полиенов обусловлена наличием в их молекуле лактонной группировки и конъюгированных ненасыщенных углерод-углеродных связей. Присутствие в молекуле полиенов как полярных, так и неполярных группировок, возможно, и определяет характер биологического действия.

**Распределение в организме птиц.** При пероральном применении полиеновые антибиотики очень незначительно и медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта. При парентеральном и ингаляционном применении распространяются по всему организму и длительно задерживаются в нем. Например, амфотерицин В после ингаляций в дозе 250 000—500 000 ЕД/м<sup>3</sup> регистрируется в организме цыплят до 14—16 дней (В. Н. Куликова и др., 1975).

**Нистатин.** Порошок желтоватого цвета. Активность — более 2500 ЕД/мг. Легко разрушается как в кислой, так и в щелочной средах (но устойчив в желудочном соке). Разрушается под влиянием света и высокой температуры. В растворах и суспензиях быстро теряет свою антибиотическую активность. Оказывает fungistaticкое и fungicidное действие на патогенные грибы, в особенности дрожжеподобные рода *Candida*, а также на аспергиллы. Активность нистатина ослабевает в присутствии ионов магния, кальция, жирных кислот, цистеина, глютатиона, глюкозы, мальтозы и т. д. При кандидамикозе легких наиболее рациональным является ингаляционное применение антибиотика, так как он практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта.

**Леворин.** Желтый аморфный порошок без запаха и вкуса, почти не растворим в воде. Легко разрушается в растворах кислот и щелочей, медленно — под действием света. Активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, активность — 10 000 ЕД/мг. Для

ингаляций применяют водорастворимую натриевую соль леворина.

**Амфотерицин В.** Наиболее эффективный из фунгистатиков. Это мелкий кристаллический порошок желтого цвета, активность — 1000 ЕД/мг. Амфотерицин В имеет довольно широкий антигрибной спектр действия. Активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, аспергилл и других простейших, а также в отношении грибов, устойчивых к нистатину. Зарекомендовал себя в ветеринарной практике как наиболее эффективный препарат (в форме аэрозолей) при кандидамикозе и аспергиллезе цыплят, утят и индеек.

## СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сульфаниламидные препараты — первые активные вещества в отношении патогенных микроорганизмов, незначительно токсичные для макроорганизма. Применяют в широком ассортименте при многих инфекционных болезнях человека и животных. Они обладают выраженным бактериостатическим действием. Противомикробное действие сульфаниламидов связано главным образом с тем, что они нарушают процесс усвоения микробами необходимых для их развития «факторов роста» — фолиевой кислоты и других веществ, в молекулу которых входит парааминобензойная кислота (ПАБК). Эта кислота — важная составная часть энзимной системы бактерий и абсолютно необходима для развития и размножения многих микроорганизмов. Благодаря сходству с ПАБК в отношении химической структуры сульфаниламиды в более значительных концентрациях в состоянии вытеснить эту кислоту из той или иной внутрибактериальной энзимной системы, препятствуя, таким образом, правильной функции этой системы и прекращая размножение бактерий. Кроме того, сульфаниламидные препараты парализуют и другие энзимы, в частности каталазу, никотиновую кислоту и метионин. Они препятствуют синтезу дигидрофолиевой кислоты в микроорганизмах из глютаминовой и парааминобензойной кислот. Установлено, что наиболее чувствительны к сульфаниламидам грамположительные микробы. Наиболее высокий терапевтический эффект препараты этой группы дают в период острого течения болезни, в момент выраженной бактериемии организма.

Бактериостатическое действие сульфаниламидов на микроорганизмы проявляется только при наличии определенных количеств (концентрация) препарата в органах и тканях организма. Поэтому лечение этими средствами начинают с высоких (ударных) доз, чтобы быстро создать необходимую терапевтическую (в пределах 10—15 мг%) концентрацию, которую потом поддерживают повторными введениями препаратов.

Кроме антимикробного действия, сульфаниламиды обладают разносторонним влиянием на организм животного: уменьшают воспалительные реакции, стимулируют процесс фагоцитоза, снижают интоксикацию, повышают устойчивость организма к токсинам, оказывают жаропонижающее действие.

Применение сульфаниламидов в малых дозах и с большими интервалами вызывает устойчивость у патогенной микрофлоры. Однако резистентность у бактерий развивается лишь при длительном применении препаратов.

Хотя антимикробный спектр сульфаниламидов относительно широк (кроме действия на грамположительную микрофлору, они активны и в отношении некоторых грамотрицательных бактерий), он значительно уже антибиотиков (всех групп).

Тем не менее сульфаниламиды имеют ряд преимуществ перед антибиотиками. Они в меньшей степени поражают бактерии, живущие в симбиозе с макроорганизмом, не благоприятствуют размножению вторичных возбудителей (например, грибных суперинфекций) и значительно реже и в меньшей степени вызывают гиповитаминозы путем уничтожения физиологической кишечной микрофлоры.

Распределение в организме птиц. При приеме сульфаниламидов внутрь они всасываются главным образом в тонком отделе кишечника. Заканчивается всасывание через 3—6 ч, а при внутримышечном введении — через 2—3 ч, после чего они распространяются по всему организму, попадая в транссудаты и различные экссудаты, желудочный сок, желчь, спинномозговую жидкость. У птиц всасывание и выведение сульфаниламидов из организма проходит несколько медленнее, чем у животных других видов (В. П. Петров, 1958). Наивысшие концентрации сульфаниламидов у птиц регистрируются в органах желудочно-кишечного тракта,

почках, легких, крови и мышцах. По данным Г. И. Никитина (1969), после перорального введения сульфапиридазина курам в дозе 500 мг/кг уже через 30 мин в крови находили концентрации, равные 4,47 мг%, а через 1 ч — 16,61 мг%. Через 3 ч в органах и тканях кур препарат определялся в высоких концентрациях (свыше 4 мг%). При однократном введении терапевтические концентрации сульфапиридазина регистрировались на протяжении трех суток, а более низкие количества — до шести суток. Наиболее высокое содержание препарата (25,6 мг%) находили в почках. Большие количества сульфапиридазина устанавливали в яйцах, снесенных курами, которым давали препарат (в белке 28,4 мг%, в желтке 5,6 мг%).

В организме птиц сульфаниламиды претерпевают различные превращения: часть разрушается печенью, часть превращается в различные соединения и меньшая часть выделяется из организма в неизмененном виде. Некоторые исследователи считают, что в отличие от млекопитающих в организме птиц сульфаниламиды не подвергаются ацетилированию. Однако, по данным Г. И. Никитина (1969), в организме кур сульфапиридазин подвергается этому процессу. Степень ацетилирования зависит от индивидуальных особенностей птиц. Так, например, в крови препарат подвергался этому процессу не у всех кур и степень его составляла в среднем 11,9 %. Наиболее высокий процент ацетилированного препарата определялся в легких через 3—72 ч с момента введения сульфаниламида. В среднем он составлял 33 %. Ни в одном случае ацетилированная форма препарата не была определена в печени, белке и желтке яиц. У некоторых птиц такая форма сульфаниламида была обнаружена в яйцеводе, почках, головном мозге, мышцах.

По способности всасывания и длительности пребывания в организме И. В. Сидоров (1976) рекомендует условно подразделять сульфаниламиды на три группы. К первой группе относятся вещества, которые быстро всасываются и относительно быстро выводятся из организма (стрептоцид, норсульфазол, сульфазол, сульфантрол, сульфадимезин, уросульфан, этазол и др.). Для поддержания терапевтической концентрации в крови их необходимо вводить каждые 4—6 ч. Вторая группа объединяет трудно всасывающиеся препараты (дисульформин, сульгин, фталазол, фтазин), создающие на-

более высокие концентрации в желудочно-кишечном тракте и применяемые в основном при лечении кишечных инфекций. Препараты третьей группы хорошо всасываются, быстро создают высокие концентрации в крови и длительно задерживаются в организме. В эту группу входят изоксазол- и пиримидинсодержащие производные сульфаниламида (сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфадиметилюксазол, сульфафенозол, сульфамеразин и др.), которые вводят в организм 1—2 раза в сутки.

П. Д. Евдокимов (1970) рекомендует сульфаниламиды с длительным действием подразделять на две группы: 1) сульфаниламиды с длительным действием, для поддержания терапевтической концентрации которых в организме необходимо вводить их в организм однократно в сутки (сульфапиридазин, сульфаметоксидин, сульфадиметоксин); 2) сульфаниламиды со средней продолжительностью действия, терапевтическая концентрация которых в организме удерживается 12 ч (сульфадиметилюксазол, сульфафенозол).

Сульфаниламиды с длительным действием, поступив в кровь, частично связываются с белками плазмы крови, остальное количество пребывает в свободной форме, а часть ацетилируется. Способность пролонгирующих сульфаниламидов создавать в организме длительные терапевтические концентрации как раз и обусловлена возможновением лабильной связи с белками сыворотки крови, преимущественно с альбуминами. Степень связывания препаратов белками зависит от концентрации сульфаниламидов и щелочности среды. Степень связывания сульфаниламидов с белками крови имеет отношение к процессам проникновения их в различные среды организма: чем больше они связываются с белками, тем хуже проникают в другие биологические жидкости.

Из организма сульфаниламиды выводятся в основном с мочой.

Все сульфаниламидные препараты обладают активностью против стрептококков, менингококков, пневмококков, кишечной палочки, некоторых сальмонелл и пастерелл. На вооружении ветспециалистов имеется большой арсенал сульфаниламидных препаратов: стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульгин, фталазол, этазол, сульфацид и др. Как правило, сульфаниламиды плохо растворя-

римы в воде, но многие из них имеют соли (чаще натрия), обладающие той же активностью и хорошо растворимые в воде.

**Стрептоцид.** Белый мелкокристаллический порошок без вкуса и запаха, плохо растворим в воде (1:170). Лучше всего растворяется в кислотах (1:7) и растворах едких щелочей (1:10). Выпускают стрептоцид, растворимый в воде (1:5). Стрептоцид несовместим с легко разлагающимися, содержащими серу препаратами и барбитуратами.

Препарат легко всасывается и быстро распределяется по всему организму, преодолевая и гемато-энцефалический барьер.

Активен в отношении стрептококков, менингококков, пневмококков, в какой-то степени кишечной палочки, но совсем неактивен в отношении стафилококков.

**Сульфадимезин.** Выпускают в виде основания, плохо растворимого в воде, и в виде натриевой соли, растворимой в воде 1:3.

При всех способах введения препарат быстро всасывается и распределяется по всему организму.

Активен в отношении стрептококков, стафилококков и пастерелл.

**Сульфапиридазин.** Выпускают в виде основания и водорастворимой натриевой соли. После однократного введения регистрируется в организме в терапевтических концентрациях на протяжении суток. Длительное пребывание в организме в терапевтических концентрациях объясняется тем, что препарат реабсорбируется в почечных канальцах и, кроме того, временно связывается с белками.

Активен в отношении стрептококков, стафилококков, пастерелл и в некоторой степени сальмонелл и кишечной палочки, особенно в сочетании с антибиотиками.

Кроме сульфапиридазина, имеются и другие prolonged сульфаниламиды: сульфадиметоксин, сульфамонометоксин, механизм действия которых сходен с сульфапиридазином.

## НИТРОФУРАНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нитрофураны относятся к нитроорганическим соединениям, в основе их химического строения лежит пятичленное фурановое ядро, содержащее нитрогруппу

( $\text{NO}_2$ ), которая и обусловливает антимикробное действие.

В основе антимикробного механизма действия нитрофуранов лежит их способность вызывать значительные нарушения процессов биологического окисления в клетках. Нарушение клеточного дыхания препятствует накоплению энергии, необходимой для роста, развития и размножения микроорганизмов (А. Ф. Блюгер, 1958; Л. Н. Алексеева, 1963).

Нитрофураны действуют бактериостатически и обладают широким спектром действия как по отношению к грамположительным, так и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам. Считают, что нитрофураны подавляют в процессе метаболизма микробной клетки образование лимонной кислоты из щавелево-уксусной, что ведет к нарушению течения реакций в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Бактериостатическое действие нитрофуранов основывается на угнетении деятельности сульфидрильных энзимов, на этом основании их относят к группе ингибиторов сульфидрильных групп.

Как отмечает W. Vömel (1964), существенно влияет на проявление антимикробного действия нитрофуранов pH среды. Установлено, что с повышением кислотности (в пределах pH 6—4,8) увеличивается и бактериостатическое действие нитрофуранов.

Устойчивость у микроорганизмов к нитрофуранам вырабатывается медленно. Эти препараты могут сохранить свою активность в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам. Наиболее чувствительны к нитрофуранам возбудители кишечных инфекций, сальмонеллы. Поэтому лечебно-профилактическое действие нитрофурановых препаратов особенно ярко проявилось при пуллорозе-тифе птиц.

Как и антибиотики, нитрофураны не только действуют антимикробно, но и стимулируют защитные системы организма. Многие исследователи отмечают, что применяемые в профилактических и терапевтических дозах эти препараты положительно влияют на общее состояние птицы, улучшают результаты откорма молодняка и продуктивность птицы, повышают содержание гемоглобина и гликогена, стимулируют белковообразовательную функцию печени, а также интенсивность окислительного фосфорилирования в мышцах и

печени, что ведет к усилению интенсивности фосфорного обмена в тканях и нарастанию уровня неорганического фосфора в сыворотке крови птиц. Одновременно с этим происходит выраженная активизация фагоцитарной реакции лейкоцитов, увеличивается содержание комплемента и превентивных антител в сыворотке крови и агглютинационные свойства ее, что доказывает возрастание иммунобиологической реактивности организма.

И. В. Сидоров (1973) установил, что при введении фуразолидона у цыплят повышается функция коры надпочечников, сопровождающаяся увеличением содержания кортикостерона в плазме крови, уровень которого зависит от дозы препарата. Повышение же функционального состояния коры надпочечников способствует повышению фагоцитарной активности лейкоцитов, а также обуславливает и общее антистрессовое действие.

Распределение в организме птиц. Нитрофурановые препараты сравнительно хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта птиц. Некоторые авторы отмечают, что хорошее всасывание нитрофуранов в определенной степени обусловлено тем, что они имеют невысокую молекулярную массу, обеспечивают быстрое проникновение препаратов через стенки кровеносных и лимфатических сосудов. Например, после приема внутрь фуразолидона максимальная его концентрация в крови обнаруживается уже через 2—3 ч и удерживается на этом уровне не менее 6 ч (Н. А. Радчук, 1965). Автор установил, что после однократного применения фуразолидона высокие концентрации в крови и органах птиц сохраняются на протяжении 6—8 ч, а при непрерывном введении — в течение восьми дней обнаруживаются до 46 ч с момента прекращения введения. Отмечена способность проникновения фуразолидона в белок яиц.

**Фуразолидон.** Мелкий кристаллический порошок желтого цвета, плохо растворимый в воде. При кипячении разрушается. Наиболее широко применяют в птицеводстве. Активен против грамположительных и особенно грамотрицательных микроорганизмов, действует губительно на трихомонад и кокцидий. По antimикробной активности в 50—100 раз превосходит фурациллин. Эффективен при пуллорозе-тифе, колибактериозе, а также кокцидиозе птиц.

**Фурагин.** Кристаллический порошок желтого цвета, плохо растворимый в воде. Имеется водорастворимая калиевая соль — фурагин К. Активен в отношении грам-положительных и грамотрицательных микроорганизмов. Эффективен при колибактериозе и пуллорозе-тифе птиц. Можно применять в комбинации с левомицетином, сульфадимезином и полимиксином.

Аналогично фуразолидону и фурагину на грамотрицательную и грамположительную микрофлору действуют фурадонин и фурациллин. Фуразолин более активен в отношении грамположительной микрофлоры (в 5—10 раз активнее фуразолидона), а фуридин, кроме бактериостатического действия, обладает высоким кокциостатическим, антгельминтным и в некоторой степени антистрессовым действием.

## ДРУГИЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Кроме антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов — основных представителей арсенала антимикробных средств, определенного внимания могут заслуживать препараты из группы красок, в частности этакридина лактат, энтеросептол и 5-НОК — представители хиноловой группы, ионное серебро и некоторые комплексные препараты.

**Этакридина лактат (этакридин).** Относится к группе красок, имеющих в своей основе ядро акридина. Синтетический препарат, представляющий собой желтый, кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, слабо растворим в холодной воде (в 15—20 частях) и несколько лучше в кипящей воде (в 9 частях). В присутствии поваренной соли (выше 0,5 %) из растворов выпадает в осадок. Быстро разрушается в растворах, особенно на свету с образованием ядовитых продуктов.

Препарат обладает сильным антимикробным действием, особенно по отношению к кокковой микрофлоре, прекращает рост дифтерийной палочки. Антимикробное действие этакридина лактата по отношению к стафилококкам в 80 раз сильнее, чем фенола, и в 4 раза выше такого же раствора сулемы. В присутствии органических веществ активность этакридина лактата повышается (в 4—5 раз).

Этакридина лактат относится к препаратам средней токсичности, однако при ингаляциях к нему очень чувствительны цыплята ранних возрастов (1—30 дней).

Препарат проявил высокую активность в сочетании с протеолитическими ферментами при колибактериозе птиц и в сочетании с ампициллином при пуллорозе-тифе цыплят.

**Энтеросептол.** Сложное соединение — хлор-йод-окси-хинолин. Плохо растворим в воде. Обладает бактериостатическим действием (против кишечной палочки) и антипротозойным. Оказался эффективным при колибактериозе птиц как при пероральном, так и при ингаляционном применении.

**5-НОК** — водорастворимый препарат, в отличие от других представителей данной группы 5-НОК обладает не только хорошей растворимостью, но и превосходной всасываемостью в желудочно-кишечном тракте и поэтому оказывает системное действие. Практически все количество препарата, всосавшегося в желудочно-кишечном тракте, выделяется в неизмененном виде через почки, в результате чего достигается оптимальная концентрация активного вещества в крови и почках.

5-НОК активен в отношении ряда грамположительных (стрептококки, стафилококки) и грамотрицательных микроорганизмов (кишечная палочка, сальмонеллы и др.). Аэрозоли препарата оказались эффективными при экспериментальном колибактериозе и пуллорозе-тифе птиц.

**Ионное серебро.** Ионное серебро получают электролитическим методом (обогащение воды серебром при помощи электролиза). Установлено, что серебряная вода, полученная электролитическим методом, обладает большим бактерицидным эффектом, чем вода, полученная методом контактирования с серебряными поверхностями или растворением солей серебра. Получают растворы ионного серебра с помощью приборов-ионаторов, в которых основными частями являются электрододибулирующие устройства и серебряные электроды. В настоящее время налажено серийное производство ионаторов: ЛК (ЛК-26, ЛК-27, ЛК-28 и др.), отличающихся друг от друга производительностью по серебру (способностью растворять пластины серебра и создавать его концентрации в растворе).

Ионное серебро обладает сильным бактерицидным

действием на грамположительную и грамотрицательную микрофлору и на некоторые вирусы. По данным В. А. Углова (1934), эффект уничтожения бактерий препаратами серебра в 1750 раз сильнее действия той же концентрации карболовой кислоты и в 3,5 раза сильнее действия суплемы. По данным Л. А. Кульского (1968), действие серебряной воды выше действия хлора, хлорной извести, гипохлорита натрия и других сильных окислителей при тех же концентрациях. Установлено, что концентрация ионов серебра в растворе не должна превышать 200 мкг/мл, так как при дальнейшем повышении концентрации ионы серебра выпадают в осадок.

В наших опытах растворы ионного серебра обладали выраженным действием по отношению к микоплазмам, кишечной палочке и сальмонеллам (минимальная подавляющая концентрация (МПК) в пределах 12,5 мкг/мл).

С многими антибиотиками (олеоморфоциклин, неомицин, ампициллин) ионное серебро обладает выраженным синергидным действием и, что особенно важно, к сочетанию антибиотик+ионное серебро в 2—3 раза медленнее вырабатывается устойчивость у кишечной палочки и сальмонелл. Ионное серебро в сочетании с антибиотиками с успехом применяется в форме аэрозолей для профилактики пуллороза-тифа и колибактериоза.

Пероральное применение растворов ионного серебра нецелесообразно, так как ионы серебра связываются в желудке с ионами хлора, образуя  $\text{AgCl}$ .

Растворы ионного серебра в концентрациях 200 мкг/мл практически безвредны для организма птиц, особенно при ингаляционном применении.

**Оксикан** — комплексный препарат, состоящий из трех частей окситетрациклина гидрохлорида и одной части канамицина сульфата. В 1 г препарата содержится 300 000 ЕД антибиотиков. Оксикан представляет собой порошок темно-зеленого цвета, без запаха, кислый на вкус, хорошо растворимый в воде. Обладает широким спектром antimикробного действия. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Особенно активен в отношении сальмонелл и кишечной палочки.

Хорошо всасывается при любом способе введения. После перорального применения окситетрациклин быстро всасывается и сохраняется в органах и тканях в течение 12 ч на уровне, достаточном для проявления антибактериального действия. Канамицин почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте, но зато быстро всасывается при парентеральном введении, в том числе и при ингаляционном. Окситетрациклин совместно с канамицином оказывает синергидное или суммарное действие на патогенную микрофлору.

Оксикан применяют для терапии коли-сальмонеллезных инфекций в дозах 50—100 мг на 1 кг живой массы в виде раствора 2 раза в сутки на протяжении 5—7 дней.

Препарат выпускают расфасованным по 100—200 г в полиэтиленовых мешочках. Срок хранения 1 год.

**Орипим** — импортный комплексный препарат, состоящий из сульфадимезина — 100 частей, триметопrima — 20 частей и лактозы — 1 часть. Это синтетический antimикробный препарат, содержащий два действующих вещества: сульфадимезин и триметопrim, комплекс которых обладает бактерицидным действием.

Сульфадимезин, как и другие сульфаниламидные препараты, нарушает метаболизм микробной клетки путем ингибиции использования пара-аминобензойной кислоты при синтезе фолиевой кислоты. Действует бактериостатически и лишь в незначительной степени связывается белками плазмы, в результате чего его активная противомикробная фракция в плазме (не связанная с протеинами) является высокой.

Триметопrim воздействует на пуриновый обмен микробной клетки, селективно тормозя активность фермента дегидрофолатредуктазы. Это, в свою очередь, препятствует превращению фолиевой кислоты в фолиновую.

Совместное действие этих препаратов вызывает нарушение белкового обмена бактерий на двух фазах синтеза протеинов. При этом объединенное бактериостатическое действие превращается в бактерицидное. Несмотря на то что оба вещества являются антифолатами, они не влияют на облик фолиевой кислоты в клетках животного. Причина заключается в том, что животная клетка сама не синтезирует фолиевую кислоту и поэтому не подвержена воздействию сульфадимезина. С другой стороны, хотя животная клетка преоб-

разует фолиевую кислоту в фолиновую, триметоприм не влияет на эту восстановительную реакцию, поскольку его сродство к дегидрофолатредуктазе животной клетки в 10 000—50 000 раз меньше, чем к соответствующему ферменту клетки бактерии.

Ориприм активен в отношении грамположительной и некоторой грамотрицательной микрофлоры, в том числе и в отношении *E. coli*. Применяется с кормом. Убой животных на мясо разрешается лишь спустя шесть суток после прекращения дачи препарата.

Выпускают в пластмассовых банках емкостью 250—1000 г.

### **ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА РЕЗОРБЦИЮ И АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ**

Терапевтическая активность антимикробных средств при чувствительности возбудителя инфекции к ним находится в прямой зависимости от их активной концентрации в органах и тканях. А циркуляция этих препаратов в организме в значительной мере определяется степенью и характером их взаимодействия с биологическими субстратами крови и органов. Г. Я. Кивман и др. (1982) считают, что можно выделить по крайней мере три далеко не однозначных аспекта проблемы взаимодействия препаратов с кровью и органами, а именно: влияние на всасывание лекарственного вещества из места введения; на содержание в крови, проникновение в ткани и инактивацию; на выделение из организма.

Всасывание антимикробных препаратов в кровь тормозится, если они находятся в связанном состоянии, а связывание препаратов белками крови может существенно влиять на величину концентрации активного вещества в крови. В то же время снижение в результате связывания лекарственных веществ их концентрации в тканях и органах в известной мере компенсируется продолжительной (более длительной) циркуляцией в организме, а само связывание в большинстве случаев — процесс обратимый. Это хорошо установлено на примере сульфаниламидов.

Выяснено, что проникновение подобного соединения из крови в ткани и проницаемость барьеров снижается при повышении показателя связывания, так как способность к диффузии обладает только свободная фракция

препарата. Например, была установлена зависимость между содержанием пенициллинов в спинномозговой жидкости и степенью их связывания белками крови. Препараты, проникая в различные органы и ткани, могут вступать во взаимодействие с биологически активными компонентами последних. Присутствие в органах биологически активных веществ, в том числе тканевых белков, предопределяет возможность связывания ими лекарственных препаратов. Присутствие же в некоторых органах большого количества ферментов не исключает возможности разрушения лекарственных веществ. И в том и в другом случае активность препаратов будет снижаться, причем во втором случае необратимо.

Антибиотики разных групп иногда весьма существенно отличаются друг от друга по степени связывания белками крови. Например, макролиды и аминогликозиды или вообще не связываются, или связываются незначительно. В то же время антибиотики группы пенициллина или тетрациклина имеют, как правило, высокий показатель связывания (Г. Я. Кивман и др., 1982).

На всасывание антимикробных препаратов в кровь и их распределение в органах и тканях могут влиять различные фармакологические и химические вещества, что, несомненно, представляет практический интерес.

Препараты, содержащие двухвалентные металлы, тормозят всасывание тетрациклина из желудочно-кишечного тракта. Так, например, образующиеся нерастворимые хелатные комплексы тетрациклинов с ионами железа ингибируют диффузию, в результате чего снижается всасывание антибиотиков и железа. Такими свойствами обладают различные соединения, содержащие железо (Р. V. Neuvonen, 1976). Всасывание тетрациклинов снижается при использовании антацидных средств, содержащих алюминий, кальций и др. При использовании циметидина, являющегося ингибитором секреции кислоты в желудке, наблюдается выраженное торможение всасывания тетрациклина (Р. Fischer et al., 1980).

Замечено, что сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства способствуют соответственно замедлению или, наоборот, ускорению всасывания лекарственного вещества с места инъекции. Учитывая это явление, с целью замедления всасывания бензилпенициллина были предложены методы введения его с ново-

каином, амидопирином и экмолином. При ингаляции некоторых антибиотиков (морфоциклин, неомицин и др.) в сочетании с дигазолом увеличивалось всасывание антибиотиков в легочной ткани на 15—20 % по сравнению с ингаляцией одних антибиотиков.

Лекарственные препараты, связывающиеся белками крови, могут конкурировать друг с другом за участие в комплексе с белком, что сопровождается изменением распределения их в организме. Например, установлено вытеснение бензилпенициллина из комплекса с белками под влиянием некоторых сульфаниламидов. Выяснено, что распределение антибиотика в организме в значительной степени зависит от его связывания белками плазмы и может меняться при угнетении этого связывания другими веществами (С. М. Кипин, 1965). Увеличение концентрации ампициллина в крови в процессе и после инфузии гидрокортизона некоторые авторы (B. L. Johnson et al., 1974) объясняют торможением гормонов связывания антибиотика с белком.

Как указывают Г. Я. Кивман и др. (1982), многие лекарственные средства могут взаимодействовать на различных этапах фармакокинетического процесса. Препараты, влияющие на циркуляцию химиотерапевтических средств, встречаются среди различных фармакологических групп. Этим свойством обладают некоторые гормоны, протеолитические ферменты, антикоагулянты и др.

Многократное введение кортизона снижает концентрацию бензилпенициллина в крови и органах экспериментальных животных и ускоряет его выведение с мочой.  $T_{50}$  (время двукратного снижения концентрации лекарственного средства в крови) антибиотика в крови под влиянием кортизона укорачивается, а  $C_{1\text{пл}}$  и  $C_{1\text{поч}}$  (плазматический клиренс и почечный клиренс) повышаются. Эти эффекты наблюдаются при повторном применении гормона в дозе 2 мг/кг и более; однократное использование кортизона в дозе 0,5—10 мг/кг, а также повторное введение в дозе 0,5 мг/кг в сутки не влияют на циркуляцию антибиотика. Введение гидрокортизона собакам вызывает повышение концентраций в крови ампициллина (B. L. Johnson et al., 1974).

Бензилпенициллин, введенный с преднизолоном, обнаруживается в легочной ткани животных с экспериментальной хронической пневмонией в более высоких

концентрациях, чем при изолированном использовании (В. Ф. Сазонов, 1976).

При введении гидрокортизона ацетата более быстро снижается концентрация клиндомицина в крови крыс. У некоторых наиболее ослабленных животных, наоборот, резко повышается содержание антибиотика в крови (А. М. Думова и др., 1975).

Одновременное введение канамицина с гидрокортизоном (в одном шприце) приводит к резкому снижению экскреции антибиотика с мочой кроликов и значительно повышается его концентрация в сыворотке крови, спинномозговой жидкости и тканях (К. С. Иванов и др., 1976).

Введение гиалуронидазы вызывает повышение концентрации бензилпенициллина в крови, жидкости гранулемы у крыс (Z. Ondracek, 1971) и концентрации тетрациклина в органах и тканях цыплят.

В большинстве случаев протеолитические ферменты (химотрипсин и трипсин) повышают всасываемость и концентрации антибиотиков в организме птиц. При одновременных ингаляциях ампициллина или неомицина с трипсином или химотрипсином увеличиваются концентрация антибиотиков и время циркуляции в организме цыплят.

Т. С. Харитоненко, Г. А. Михалец (1978) сообщают, что введение внутрь химотрипсина или террилитина не влияет на фармакокинетику морфоциклина и стрептомицина, также вводимых внутрь. Внутримышечное введение ферментов оказывает незначительное влияние на распределение морфоциклина и существенно увеличивает концентрацию стрептомицина в сыворотке крови и почках, а также пролонгирует его пребывание в крови животных. Аналогичное действие оказывал формалин, на основании чего сделано предположение о возможности неспецифического влияния ферментов на распределение антибиотиков при внутримышечном введении в больших дозах, оказывающих местнораздражающее действие.

По данным G. Pessereau et al. (1970), при введении больным химициклина (препарат для приема внутрь, в состав которого входят 250 мг тетрациклина гидрохлорида и 50 000 ЕД химотрипсина) концентрация антибиотика в крови была выше в среднем в 3 раза, чем при приеме одного тетрациклина.

Исследованиями Н. С. Богомолова (1969) выясно-но, что введение гепарина приводило к снижению кон-центрации неомицина и морфоциклина в крови, но уд-линяло время циркуляции его; гепарин не влиял на циркуляцию в крови животных ристомицина и метицил-лина.

Е. А. Бродский (1969) сообщает, что после внутри-венного введения крысам гепарина концентрации хлор-тетрациклина в крови и органах животных через 15 мин были выше, а в последующие сроки (до 6 ч) ниже, чем после введения одного антибиотика.

Некоторые витамины, например С, РР и другие, по-вышают содержание антибиотиков в организме боль-ных людей (Г. Я. Кивман, 1982). Нами установлено, что одновременное ингаляционное применение аквитала (водорастворимый витамин А) с неомицином, морфо-циклином и олеморфоциклином значительно увеличива-ло концентрации антибиотиков в организме птиц и осо-бенно в легочной ткани (на 20—30 %).

Литературные данные свидетельствуют о том, что целый ряд препаратов может влиять на всасываемость антибиотиков и сульфаниламидов и на их концентрации в организме. Равным образом сульфаниламиды и анти-биотики взаимно действуют друг на друга в этой кон-цепции. Например, некоторые сульфаниламиды — суль-фидин, сульфацил натрия, паллидин способны повы-шать содержание бензилпенициллина в крови. С другой стороны, не обнаружено какого-либо изменения фарма-кокинетических свойств бензилпенициллина под влияни-ем норсульфазола и сульфапиридазина (З. В. Нефедо-ва, 1970). В то же время применение бензилпеницилли-на вызывало снижение концентраций сульфаниламидов в тканях кроликов (Ю. Ф. Крылов, 1964).

При однократном применении больным оксациллина и бензилпенициллина наблюдается повышение концент-раций в крови последнего препарата, в свою очередь, высокие дозы бензилпенициллина изменяют фармако-кинетические показатели оксациллина (G. Hitzenberger, 1970). Снижается концентрация в крови у больных гентамицина при сочетанном его применении с карбе-нициллином (T. McLaughlin, D. Reeves, 1971). Сыво-ротка крови в присутствии пенициллинов обладает свойством инактивировать гентамицин, а цефалоспори-

новые антибиотики не влияют на активность гентамицина.

Отмечено, что продигиозан повышает в крови животных содержание бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина при их совместном введении (Н. А. Калинина и др., 1972).

Изложенное дает основание заключить, что на фармакокинетику антимикробных препаратов в организме птиц может влиять ряд факторов, способных уменьшать или увеличивать терапевтические концентрации лекарственных средств и тем самым снижать или повышать их лечебный эффект при инфекционных болезнях птиц.

## ВЫБОР АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

При проведении антибиотикотерапии той или иной болезни птиц необходимо выбрать из большого числа антимикробных средств такое, которое оказалось бы наиболее эффективным. Рациональное применение антимикробных средств должно быть основано на знании антибактериального спектра препарата и чувствительности к нему возбудителя болезни. Необходимость постоянного изучения чувствительности возбудителей инфекционных болезней птиц к антимикробным препаратам объясняется тем, что от длительного и бессистемного их применения у микроорганизмов вырабатывается устойчивость к их действию, и препараты становятся малоэффективными.

В медицинской практике по степени чувствительности к антибиотикам в соответствии со схемой Уэлча и Кирби микробы распределяют на три группы: чувствительные, умеренно чувствительные и устойчивые (табл. 6).

При этом к чувствительным относят большинство штаммов микроорганизмов, рост которых прекращается при концентрациях, обнаруживаемых в крови больного при обычных терапевтических дозах антибиотиков. К умеренно чувствительным относят штаммы, для угнетения которых требуются концентрации, наблюдаемые в крови при введении максимальных доз препаратов. В группу устойчивых входят микроорганизмы, рост которых можно подавить лишь при высоких концентрациях, которые в организме создать не удается.

6. Распределение микробов по степени их чувствительности к антибиотикам на основе минимальной подавляющей рост концентрации — МПК (схема Кирби)

Антибиотик	МПК для штаммов, ЕД или мкг/мл		
	чувствительные	умеренно чувствительные	устойчивые
Пенициллин	2	2—25	>25
Стрептомицин	25	25—50	>50
Тетрациклин	10	10—50	>50
Левомицетин	10	10—50	>50
Эритромицин	5	10—50	>10
Полимиксин В	2	2—10	>10

Вот почему ветспециалисты птицехозяйств перед назначением того или иного антимикробного препарата и особенно при длительном его использовании должны обязательно определять чувствительность микрофлоры к нему.

**Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам** можно провести несколькими методами. Наиболее распространены метод последовательных разведений в жидкой питательной среде, метод разведений в агаре и метод диффузии в агар.

Методом диффузии в агар пользуются при проведении массовых исследований. Сущность его заключается в следующем. В бактериологические чашки разливают по 20 мл расплавленного мясопептонного агара и через 4—5 ч на поверхность среды наносят 1 мл 2-миллиардной взвеси испытуемых бактерий, полученной смывом их с мясопептонного агара физиологическим раствором. Взвесь бактерий равномерно распределяют по всей поверхности чашки (шпателем или покачиванием чашки). Через 40—60 мин на засеянную среду накладывают бумажные диски, пропитанные различными антимикробными препаратами, из расчета 4—5 дисков в одну чашку. После этого чашки с культурой на 3 ч оставляют при комнатной температуре, а затем помещают в термостат на 16—18 ч.

Результаты учитывают по величине зон задержки роста микроорганизмов вокруг диска, из которого диффундирует раствор препарата. В зависимости от величины этих зон различают культуры: малочувствительные — диаметр зоны до 15 мм; чувствительные — диа-

метр зоны 15—25 мм; высокочувствительные — диаметр зоны более 25 мм. Отсутствие зоны задержки роста бактерий свидетельствует об устойчивости их к данному препарату.

Как показали наши многолетние наблюдения, наиболее приемлемым является метод двукратных серийных разведений в бульоне. Этот метод точнее метода дисков и несколько удобнее в работе по сравнению с методом серийных разведений в плотной питательной среде.

Метод серийных разведений в жидкой питательной среде основан на определении минимальной подавляющей рост испытуемого штамма концентрации антимикробного препарата (МПК), которая обычно выражается в ЕД или мкг/мл.

Для определения чувствительности патогенного штамма к антимикробным препаратам готовят микробную взвесь этого штамма, чаще всего 18-часовую микробную культуру, содержащую  $7 \cdot 10^8$ — $8 \cdot 10^8$  микробных тел на 1 мл среды. Из испытуемого препарата готовят раствор концентрацией 1000 мкг/мл или ЕД. В данном случае препарат можно растворять в изотоническом растворе, дистиллированной воде или любом органическом растворителе. Затем препарат разводят до концентрации 100 ЕД или мкг/мл, для чего к 1 мл первоначального раствора добавляют 9 мл бульона. Питательную среду разливают в восемь пробирок по 2 мл в каждую. В первую пробирку добавляют 2 мл раствора препарата с концентрацией 100 ЕД или мкг/мл (получают концентрацию 50 ЕД или мкг/мл), тщательно перемешивают и переносят из нее 2 мл в следующую пробирку (получают концентрацию 25 ЕД или мкг/мл). Так продолжают разведение до предпоследней, седьмой, пробирки, из которой удаляют 2 мл среды. В этой пробирке концентрация препарата составляет 0,8 ЕД или мкг/мл. Последняя, восьмая, пробирка служит контролем. Для дополнительного контроля берут пробирку со стерильным бульоном. Затем в каждую пробирку, кроме второй, контрольной (со стерильным бульоном), добавляют по 0,2 мл микробной взвеси, и все пробирки ставят в термостат при 37 °С на 18—20 ч.

Чувствительность патогенного штамма к антимикробным препаратам определяют затем по интенсивно-

сти роста микроба. Концентрация раствора в пробирке, в которой бульон остается прозрачным (таким, как в контрольной пробирке), является минимальной, при которой рост испытуемого штамма задерживается. Помутнение среды во всех пробирках указывает на то, что испытуемый штамм устойчив к максимальной (в данном случае 50 ЕД или мкг/мл) концентрации препарата. Прозрачный раствор во всех пробирках, кроме контрольной (с возбудителем), свидетельствует о том, что чувствительность микроорганизма выше используемой концентрации препарата.

На протяжении целого ряда лет во ВНИВИП изучается чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей многих бактериальных, грибных и других болезней птиц, полученных в различных зонах страны в моменты острого течения эпизоотий. В частности, изучается чувствительность возбудителей респираторного микоплазмоза, колибактериоза, пуллороза-тифа, пастереллеза, аспергиллеза, кандидамикоэза, спирохетоза и др.

Из значительного количества изученных препаратов (табл. 7) несомненный интерес (по активности) представляют новые антибиотики тетрациклиновой группы (морфоциклин, олеморфоциклин, эритроморфоциклин, гликоциклин и террамин), подавляющие рост возбудителей респираторного микоплазмоза и все из перечисленных, кроме морфоциклина, — рост возбудителей пуллороза-тифа и колибактериоза. Особого внимания заслуживают: фрадизин — новый отечественный антибиотик, аналог тилозина, не уступающий ему по активности в отношении микоплазм; ампициллин — полусинтетический пенициллин — в настоящее время один из наиболее эффективных препаратов в отношении сальмонелл и кишечной палочки; гентамицин — представитель аминогликозидов, активный в отношении сальмонелл и кишечной палочки, превосходящий в этом плане ампициллин; этакридина лактат (риванол), усиливающий антимикробный эффект ампициллина в отношении сальмонелл и кишечной микрофлоры; ионное серебро, ингибирующее грамотрицательную и грамположительную микрофлору и так же, как этакридина лактат, усиливающее антимикробное действие антибиотиков.

Выявлена высокая активность неомицина и левомицетина, а также их сочетаний с ионным серебром по

7. Антимикробный спектр некоторых антимикробных препаратов (минимальная подавляющая концентрация), ЕД или МКГ/мл

Препарата	Воздуходелы			
	Микоцлазмы	кишечная палочка	салмонеллы	пастереллы
Тилозин	0,2—6,25	—	—	—
Фрадизин	0,2—6,25	—	—	—
Фармазин	0,2—6,25	—	—	—
Спирамицин	0,2—12,5	—	—	—
Морфодицилин	0,4—12,5	—	—	—
Эритромиции	6,25—50,0	25,0—100,0	25,0—100,0	0,2—3,12
Левомицетин	—	1,6—25,0	1,6—12,5	0,2—1,6
Несомицин	—	1,6—25,0	1,6—12,5	0,2—6,25
Амциллин	—	1,6—6,25	0,2—0,8	0,2—3,12
Гентамицин	6,25—50,0	0,8—6,25	0,1—0,8	0,2—1,6
Бензилпенициллин	—	—	—	0,2—1,6
Тетрациклин	12,5—25,0	12,5—25,0	6,25—25,0	0,2—1,6
Ионы серебра	6,25—12,5	6,25—12,5	6,25—12,5	3,12—6,25
Этакридиника лактат	—	12,5—50,0	25,0—50,0	3,12—12,5
Сульфаниламиды	—	12,5—25,0	25,0—50,0	3,12—12,5

отношению к возбудителям колибактериоза и пуллороза-тифа.

Одновременно выяснено, что к большинству сульфаниламидных и нитрофuranовых препаратов возбудители пуллороза-тифа и колибактериоза устойчивы. Микоплазмы оказались устойчивыми к тетрациклину, хлортетрациклину и окситетрациклину, хотя по многим литературным источникам эти препараты считаются наиболее активными при терапии и профилактике респираторного микоплазмоза птиц.

Экспериментально установлено, что при чувствительности микроорганизмов до 3,2 мкг/мл препарат считается высокоэффективным, при чувствительности до 12,5 мкг/мл — эффективным и при чувствительности выше 25 мкг/мл — слабоэффективным.

**Определение активности препаратов на куриных эмбрионах.** Многочисленными опытами, проведенными во ВНИВИП, установлена коррелятивная зависимость между профилактическим и лечебным действием антимикробных, фунгицидных и антиспирохетозных препаратов, определяемым на куриных эмбрионах и при аэрозольном применении этих средств на птице в экспериментальных и производственных условиях. На основании этих исследований были разработаны методические указания по определению антимикробного, фунгицидного и антиспирохетозного действия лекарственных препаратов на куриных эмбрионах, использование которых может значительно удешевить и ускорить разработку схем применения лечебных средств при болезнях птиц. Необходимость использования подобного теста диктуется и тем, что некоторые препараты (левомицетин, риванол, нитрофураны и др.) менее активны *in vitro* (в пробирке) по сравнению с организмом птиц, а эмбрионы — это живой организм. Кроме того, для спирохет куриные эмбрионы являются единственной (за исключением птицы) моделью, на которой можно проводить подобные испытания.

Определение активности препаратов по отношению к кишечной палочке, сальмонеллам, патогенным грибам рода *Candida* и спирохетам проводят на 9—11-дневных куриных эмбрионах. Препараты растворяют в физиологическом растворе или специальных растворителях. При использовании последних их также вводят без препарата группе контрольных эмбрионов.

Испытуемый препарат в растворе вводят в хорион-надлантоисную полость или на хорионаллантоисную оболочку в объеме 0,2 мл. Культуральную взвесь вводят в то же отверстие в объеме 0,1—0,2 мл за 6 ч до, через 6 ч после введения испытуемого препарата или же одновременно, в зависимости от назначения (профилактическое, лечебное или лечебно-профилактическое). Отверстие в эмбрионе, через которое вводят препарат и культуру микроорганизма, парафинируют. Все манипуляции с эмбрионами осуществляют в стерильных условиях.

Испытуемые дозы препаратов: 5, 10, 25, 50, 100 мг/кг массы эмбрионов; микроорганизмов —  $10^9$ , грибов —  $10^6$ , спирохет —  $10^6$  в 1 мл культуры. На каждую испытуемую дозу препарата (терапевтическую, профилактическую) берут 4—5 эмбрионов. Опыт воспроизводят в 2—3-х повторностях. При этом предусматриваются следующие контроли:

- а) чистый контроль;
- б) зараженный контроль;
- в) контроль на препарат в наивысшей дозе;
- г) контроль на растворитель;
- д) контроль на технику введения по данному методу — физиологический раствор.

Эффективность препарата учитывают на 2—3 сутки после заражения возбудителем колибактериоза и пуллороза-тифа, на 3—5 сутки после заражения возбудителем кандидамикоза и на 3—5 сутки после заражения спирохетами. Эмбрионов, погибших через 24 ч, не учитывают. Оценку эффективности проводят по выведению коэффициента терапевтической (профилактической) эффективности — КТЭ (КПЭ) по формуле:  $E = (a \cdot 100) : v - (A \cdot 100) : B$ , где  $E$  — коэффициент эффективности;  $a$  — число выживших эмбрионов в опыте;  $v$  — число эмбрионов в подопытной группе;  $A$  — число выживших эмбрионов в контроле;  $B$  — число эмбрионов в контроле.

При учете антиспирохетозного действия препаратов во внимание принимают только наличие или отсутствие спирохет в крови эмбрионов путем микроскопии мазков.

За исключением особых случаев, КТЭ препарата должен быть не ниже 55 % (при колибактериозе допускается 50 %). Если это достигается при дозе 10 мг/кг эмбриона, препарат следует считать высокоэффектив-

ным; при дозе 25 мг/кг — достаточно эффективным и при дозе 50 мг/кг — эффективным.

Выяснено, что для многих антимикробных и антиспирохетозных препаратов доза 10 мг/кг эмбриона приблизительно соответствует по эффективности ингаляционной дозе 250—300 мг/м<sup>3</sup> и доза 50 мг/кг — ингаляционной дозе 500—700 мг/м<sup>3</sup>.

## ВЛИЯНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОРГАНИЗМ ПТИЦ

Кроме своего специфического действия на возбудителей болезней, антимикробные препараты оказывают определенное влияние на организм животного, на многие его системы и функциональное состояние. Характер проявления подобных влияний зависит от вида препарата, дозы и длительности применения. По-видимому, нет ни одной системы организма, не отвечающей тем или иным образом на внешний раздражитель, которым является любое лекарственное вещество. При этом препараты могут либо активизировать те или иные процессы в организме, либо угнетать их. Так, антимикробные препараты могут угнетать (или активизировать) систему кроветворения, нервную, пищеварительную системы, баланс витаминов, влиять на иммунобиологическую реактивность, вызывать суперинфекцию, а также вызывать и другие побочные явления в организме.

Как правило, большинство антимикробных средств нетоксичны даже в дозах, в несколько раз превышающих терапевтические. Однако определенные условия, например длительное применение некоторых препаратов, увеличение дозы и другие, могут вызывать всевозможные изменения в организме, прежде всего функционального плана и гораздо реже поражение непосредственно органов и систем. В таком случае говорят о побочном действии препарата.

О важности этой проблемы свидетельствует тот факт, что в последнее время предложены и предлагаются много классификаций побочного действия лекарственных веществ. Например, И. С. Чекман (1982) предлагает побочные действия лекарств подразделить на пять групп:

1) аллергические реакции немедленного и замедленного типа;

2) фармакотоксикологические реакции, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой лекарств;

3) изменение иммунобиологических свойств организма (ослабление иммунологических реакций, возникновение рецидивов, кандидамикозов, дисбактериозов и др.);

4) осложнения, обусловленные генетическими энзимопатиями;

5) синдромы отмены (ухудшение состояния организма после отмены инсулина, кортикоидов и др.).

При этом осложнения могут протекать остро, хронически, в легкой, средней и тяжелой формах.

Несколько удачнее (по простоте и обобщению), на наш взгляд, классификация, предложенная В. Ф. Даудовым (1980), который подразделяет побочное действие лекарственных веществ на три вида:

1) токсическое действие, связанное с резким усиением основного действия, чаще наблюдается при передозировке препарата;

2) специфическое действие — виды действия, кроме основного, связанные с химическим строением и особенностями фармакокинетики препарата;

3) неспецифическое действие, связанное с индивидуальными особенностями организма.

Хотя и эта классификация полностью не отражает всего многообразия осложнений лекарственной терапии, она все же позволяет объединить основные виды побочного действия в определенную систему, что очень важно при оценке эффективности и безвредности препарата. Кроме того, следует учитывать, что иногда препарат, помимо основного действия, оказывает благоприятное влияние на отдельные системы и функции организма. Поэтому термин «побочное действие» приобретает более широкий смысл и включает в себя все виды действия препарата (кроме основного): отрицательное, индифферентное и благоприятное (стимулирующее). В этой связи можно говорить вообще — о влиянии лекарственных веществ на организм. Как показывают наблюдения, наиболее часто отрицательное влияние антимикробного препарата на организм проявляется токсическим действием.

## ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проявление токсического действия лекарственного вещества обусловлено повышением уровня концентрации препарата в организме при его однократном или повторном применении. Оно может быть следствием передозировки, кумуляции, снижения уровня инактивации или ослабления функции выделения. Само же проявление токсического действия весьма разнообразно.

**Возникновение суперинфекций.** В основном суперинфекции возникают от длительного применения антибиотиков, поскольку антибиотики оказывают наиболее сильное ингибирующее действие на микроорганизмы. Однако и другие антимикробные препараты могут способствовать развитию суперинфекций.

Суперинфекция может быть эндогенного и экзогенного происхождения. Эндогенная инфекция возникает тогда, когда в процессе применения антимикробных средств создаются условия для усиленного размножения условнопатогенной микрофлоры, как правило, устойчивой к данному препарату. В результате «прорываются» защитные системы организма и возникает новая инфекция.

Дело в том, что антимикробное действие препаратов не ограничивается лишь подавлением жизнедеятельности возбудителей той или иной инфекции. Их действие распространяется и на все другие чувствительные к ним микроорганизмы, живущие в симбиозе с организмом птиц. В то же время создаются условия для усиленного размножения устойчивой микрофлоры. Эндогенные инфекции могут вызывать стафилококки, энтерококки, кишечная палочка (в данном случае речь идет о непатогенных штаммах), синегнойная палочка и различные грибы. При этом применение препаратов, действующих на грамположительную микрофлору, вызывает образование суперинфекций за счет грамотрицательных бактерий, и наоборот. В организме нарушается равновесие различных микроорганизмов: одни подавляются, другие, наоборот, бурно развиваются, вызывая явление дисбактериоза, которое возникает в основном в желудочно-кишечном тракте птиц. При этом неизбежно возникновение инфекционной болезни как такового, но обяза-

тельно нарушаются процессы пищеварения, синтеза и усвоемости витаминов.

Причиной экзогенной суперинфекции у птиц является новый вид возбудителя, проникший в организм в момент лечения или после него и обладающий слабой чувствительностью к применяемому препарату. В данном случае возбудитель может быть как патогенным (чаще), так и условно-патогенным.

Очень часто при антибиотикотерапии, особенно с применением препаратов широкого спектра действия, возникают грибные суперинфекции и прежде всего кандидозы, вызываемые усиленным размножением в организме дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Принято считать, что чаще всего дисбактериозы, суперинфекции, в том числе и кандидозы, возникают при пероральном применении антимикробных средств, когда препараты в высоких концентрациях имеют прямой контакт с кишечной микрофлорой. Однако и при парентеральном применении, правда, значительно реже, также возможны возникновения суперинфекций. Установлено, что длительное парентеральное и ингаляционное применение антибиотиков сопровождается возникновением кандидозов и резким увеличением в организме другой грибной флоры.

Данные В. Н. Куликовой и др. (1973) показывают, что однократные и трехкратные (на протяжении трех дней подряд) ингаляции аэрозолей морфоциклина, олеморфоциклина и неомицина в терапевтических дозах не влияли на количественный и качественный характер микрофлоры птиц, выделенной из легких, зоба, тонких кишок и слепых отростков. При многократном ингаляционном применении аэрозолей антибиотиков на протяжении пяти дней подряд и более из легких птиц (особенно) и из кишечника выделяли значительно большее количество дрожжеподобных и плесневых грибов. В 2—4 раза увеличилось количество выделяемых грибов рода *Candida* и *Aspergillus*. Более сильно на изменение количественного и качественного состава микрофлоры в организме птиц влияли аэрозоли неомицина.

Поэтому ингаляции антибиотиков тоже не должны превышать 3-дневного курса. При возникновении кандидозов необходимо прекратить дачу препарата, заменить его другим, применив одновременно нистатин или леворин.

**Влияние препаратов на общее состояние организма.** Длительное применение (выше 10 дней) нитрофурановых и сульфаниламидных препаратов и некоторых антибиотиков может способствовать развитию в организме птиц токсических явлений, которые проявляются в виде угнетения, слабости, признаков анемии, снижения яйценоскости и остановки роста цыплят, особенно бройлеров. При тяжелом течении интоксикации может быть падеж птицы.

Причиной такого угнетающего действия антимикробных препаратов является их влияние на многие ткани, органы и системы организма.

**Нефротоксические явления** могут вызвать неомицин, полимиксин, амфотерцин В и в меньшей степени канамицин, стрептомицин и некоторые сульфаниламиды. Чаще нефротоксикозы возникают при внутримышечном, но иногда и при пероральном применении препарата в высоких дозах.

Неомицин может вызвать тяжелые, нередко со смертельным исходом, дегенеративные изменения паренхимы почек. Например, на одной птицефабрике при внутримышечных инъекциях раствора неомицина из 3000 обработанных пало 370 птиц. Препарат смешивали с масляным раствором тривитамина и вводили птице. По-видимому, в течение дня растворы в емкостях не встряхивали и птица, которую инъецировали в конце дня, получила значительно большее количество антибиотика, чем первые партии. Отход наблюдался как раз среди птиц, инъецированных в конце дня, а на вскрытии было обнаружено выраженное поражение почек.

При аэрозольном применении неомицина даже в дозах, в 2—3 раза превышающих терапевтические, подобных нефротоксических явлений не происходит. Дело в том, что при ингаляции поступление и распределение препарата в организме отличается от такового при внутримышечных инъекциях. Прежде всего меньше антибиотика поступает в организм (например, при ингаляции из расчета 2 г/м<sup>3</sup> на 1 кг массы птицы в организме попадает около 20 мг препарата, тогда как терапевтические дозы при инъекциях и пероральном введении составляют 30—50 мг/кг). Следовательно, и на почки будет действовать значительно меньшее количество препарата.

**Гепатотоксические явления.** При пероральном и внутримышечном введении препарата в организм многие из них накапливаются в желчи (тетрациклин, эритромицин и др.) и могут вызвать поражения печени.

Чаще тяжелые поражения печени возникают при длительном применении тетрациклических. Из препаратов этой группы наиболее выраженным гепатотоксическим действием обладает хлортетрациклин, а одним из наиболее частых осложнений при длительном применении высоких доз тетрациклических является жировая дегенерация печени. Пораженная печень имеет глинистую консистенцию, охряно-желтый цвет, легко разрывается при надавливании.

Кроме воспаления и жировой дистрофии, тетрациклины могут вызывать и другие изменения в печени, а именно: снижение мочевинообразовательной способности, ослабление гликогенобразующей функции и др.

**Нейротоксическим** эффектом обладают неомициновые препараты, тетрациклины и нитрофураны. В качестве теста фармакологической характеристики влияния лекарственного вещества на центральную нервную систему используют сеченовское торможение. По сообщению Н. Н. Алеутского (1966), антибиотики тетрациклического ряда независимо от способа введения уменьшают сеченовское торможение, причем этот отрицательный эффект более выражен при повторных введениях препаратов.

**Влияние на кроветворную систему.** Некоторые препараты (нитрофураны, левомицетин, сульфаниламиды и амфотерцин В) непосредственно влияют на органы кроветворения. Характерным признаком токсического действия этих препаратов является развитие геморрагического синдрома — появление множественных кровоизлияний под кожей, в мышцах, кишечнике и других органах и тканях. В этом отношении интересен левомицетин. Хотя этот антибиотик и малотоксичен, при назначениях в больших дозах он, как и нитрофураны, и сульфаниламиды, проявляет токсическое действие, направленное в основном на органы кроветворения. Развивается анемия и тот же геморрагический синдром. Токсическое действие левомицетина связывают с наличием в ее молекуле ароматической нитрогруппы, обладающей специфическим влиянием на кровеносную и гемопоэтическую системы. На этом основании не ре-

комендуется сочетать применение левомицетина с нитрофурановыми препаратами (тоже имеющими в своем ядре нитрогруппу).

Однако нам кажется, что геморрагический синдром может возникнуть не только от воздействия нитрогруппы. Установлено, что при длительном применении сульфаниламидов, также вызывающих геморрагический синдром, быстрее всего возникает К-авитаминоз (по сравнению с другими гиповитаминозами). Известно, что витамин К участвует в образовании протромбина и ответственен за свертываемость крови. Характерный признак авитаминоза К — появление у цыплят и кур под кожей туловища и крыльев кровоизлияний в виде синих пятен, а на вскрытии обнаруживают кровоизлияния и гематомы в подкожной клетчатке, мышцах, на слизистых и серозных оболочках, т. е. выражен геморрагический синдром. Вполне вероятно, что нитрофураны и левомицетин могут угнетать синтез этого и других витаминов, ответственных в организме за многие механизмы обмена, в том числе и за кроветворение.

**Влияние на пищеварительную систему.** Пищеварительный тракт находится в постоянном контакте с внешней средой и больше других систем организма подвержен воздействиям различных раздражителей, начиная от кормов, кончая лекарственными препаратами. При этом пищеварительная сила соков может или же усиливаться (увеличение свободной соляной кислоты и общей кислотности желудочного сока, усиление активности пепсина, увеличение активности кишечных ферментов и ферментов поджелудочной железы, увеличение количества выделенного сока), или же угнетаться. Если учесть, что в птицеводстве в настоящее время лекарственные вещества вводятся в основном перорально, то станет понятным, что на пищеварительные железы птиц постоянно воздействуют всевозможные препараты, влияя на их функцию. Величина и характер этих изменений зависят от вида препарата, дозы и длительности применения.

Антибиотики, нитрофураны и сульфаниламиды влияют прежде всего на кишечную микрофлору, изменяя ее в количественном и качественном отношениях и вызывая явления дисбактериоза, а также нарушают баланс некоторых витаминов. Эти изменения проявляются тем сильнее, чем больше дозы препаратов и срок

их применения. Однако установлено, что некоторые антибиотики, в частности тетрациклины, токсически воздействуют непосредственно на слизистые оболочки и железы желудочно-кишечного тракта.

А. Ф. Лейко (1966) указывает, что при добавлении в корм в небольших дозах окситетрациклина и хлортетрациклина у цыплят усиливается моторно-двигательная и секреторная функции желудка, активизируется ферментативная деятельность поджелудочной железы и усиливается желчевыделение. При длительном применении указанных препаратов в тех же дозах отмечается их отрицательное действие на моторику и секрецию органов пищеварения.

Пероральное введение курам терапевтических доз тетрациклина (50 000 ЕД на курицу) вызывает заметное снижение активности желудочного сока, уменьшение количества свободной соляной кислоты и общей кислотности сока. При пероральных введениях терапевтических доз пенициллина, эритромицина, левомицетина и других антибиотиков замедляется отделение кишечного сока и уменьшается содержание в нем липазы, энтерокиназы и фосфатазы. Моторика желудочно-кишечного тракта может нарушаться и при внутримышечном введении антибиотиков.

Хлортетрациклин в дозе 40 000 ЕД/кг и сульфапиридазин в дозе 300 мг/кг, введенные однократно в сутки на протяжении 3-х дней подряд отдельно и в сочетании (в половинных дозах), а также фуразолидон в дозе 50 мг/кг, примененный в те же сроки, как и антибиотик с сульфаниламидом, в первые 2—8 ч снижают концентрацию свободной соляной кислоты и общую кислотность желудочного сока у кур в 1,5—3 раза, угнетают секрецию желудочных желез в 1,5—5 раз и увеличивают активность кишечных ферментов (липазы в 3 раза и энтеропептидаз в 1,5 раза по сравнению с фоновыми показателями). Характер желудочной секреции восстанавливается при этом через 72 ч после введения препаратов. Более сильные изменения характера секреции пищеварительных желез у кур вызывают хлортетрациклин и фуразолидон, менее сильные — сочетание антибиотика с сульфаниламидом и незначительные — сульфапиридазин. Никотиновая кислота, введенная курам перорально в дозе 3 мг/кг за 15 мин до применения химиопрепаратов, «устраняет» угнетаю-

щую фазу после действия антимикробных препаратов на характер секреции пищеварительных желез, хотя сама по себе (заданная одна) не угнетает и не активизирует секреторные процессы пищеварительных желез. Г. А. Соколова (1972) установила, что длительное (в течение месяца) пероральное введение указанных препаратов 5 дней подряд с 5-дневными перерывами приводит к более резкому угнетению секреции пищеварительных желез и к снижению прироста массы тела; добавление в рацион никотиновой кислоты препятствует угнетающему действию антимикробных препаратов на характер секреции пищеварительных желез и темп роста птиц.

**Влияние на баланс витаминов.** Из химиопрепаратов наиболее детально изучено влияние на витаминный баланс организма антимикробных препаратов и прежде всего антибиотиков, наиболее широко применяемых в ветеринарной практике. При этом установлено, что антибиотики в низких дозах (субтерапевтических) не только не угнетают абсорбцию витаминов и не снижают их концентрации в организме, но даже оказывают выраженное стимулирующее действие на витаминный баланс. Кроме того, влияние антимикробных препаратов на витаминный обмен зависит от длительности применения препаратов, химического строения каждого препарата в отдельности и способов их применения.

Сам механизм влияния антимикробных препаратов на витамины очень сложен и до конца не изучен. Ряд авторов указывают, например, что концентрация витаминов группы В в организме при длительном применении высоких доз антибиотиков снижается за счет гибели микроорганизмов, синтезирующих эти витамины. Другие исследователи видят причину витаминной недостаточности при назначении антимикробных средств не в нарушении видового состава нормальной микрофлоры кишечника, а в прямом вмешательстве препаратов в клеточный метаболизм, считая их своеобразными антиметаболитами, конкурентами витаминов.

По всей вероятности, механизм угнетающего действия антимикробных препаратов на обмен витаминов включает в себя как действие препаратов на полезную микрофлору кишечника, так и вмешательство в клеточный метаболизм.

С. М. Рысс (1963) установил, что сульфаниламидные препараты и антибиотики синтомицин, левомицетин, биомицин, террамицин, хлортетрациклин, окситетрациклин угнетают рост кишечной микрофлоры, синтезирующей никотиновую кислоту, витамин В<sub>6</sub>, а фтивазид, применяемый при некоторых формах туберкулеза, соединяется в организме человека с фосфорилированной формой витамина В<sub>6</sub>, которой только и присущи витаминные свойства, тем самым инактивирует все ферментные системы, нуждающиеся в витамине В<sub>6</sub>. Автор рекомендует во всех случаях проведения сульфаниламидной, антибиотиковой и фтивазидной терапии назначать витамины, которые ими угнетаются.

Длительное применение тетрациклических дозах приводит к снижению в организме уровня рибофлавина, тиамина и витамина С и увеличению их выделения. Сульфаниламидные препараты, подавляя деятельность сапрофитной микрофлоры, снижают в организме птиц содержание биотина, фолиевой кислоты, витамина К, тиамина, никотиновой кислоты и витамина А. Нитрофурановые препараты угнетают в организме птиц биосинтез витаминов группы В и витамина К.

Изучая действие антимикробных препаратов различных групп на обмен витаминов в организме цыплят, Е. Gerrichts (1965) выяснил, что введение на протяжении 8 недель препаратов неодинаково влияло на обеспеченность организма различными витаминами. Введение 0,1 % к рациону сульфадимезина и 0,0067 % фурацина понижало содержание витаминов А и В<sub>1</sub> в печени на 10—30 %, но фурацин не влиял на содержание витаминов В<sub>2</sub> и С, а сульфадимезин даже повышал их уровень в печени на 10—12 %. Введение ауреомицина в дозе 1335 мг/кг массы птицы увеличивало содержание в печени витаминов А и С, но уменьшало количество рибофлавина и не действовало на тиамин.

Б. М. Субботин и др. (1972) отмечают, что введение малых доз (500 ЕД/кг массы) эритромицина и окситетрациклина не влияет отрицательно на баланс витаминов А, В<sub>2</sub>, С и каротиноидов в организме кур. Под влиянием лечебных доз антибиотиков 10 000—20 000 ЕД/кг, вводимых шесть дней, через 12 ч после окончания введения на протяжении шести дней в боль-

шиистве органов и тканей кур наблюдается усиленное депонирование витаминов с постепенным снижением их концентрации в течение 20-дневного периода после действия. Одновременно наблюдалось повышенное выделение препаратов с пометом, а у кур-несушек — и с яйцами. Изучая механизм действия лечебных доз антибиотиков на обмен витаминов, авторы пришли к выводу, что антибиотики препятствуют всасыванию витаминов в желудочно-кишечном тракте, блокируя некоторые звенья внутриклеточного обмена, снижают использование витаминов в каталитических процессах, создавая ложное представление об их депонировании, и изредка выступают в качестве антагонистов витаминов.

Изучение влияния пенициллина, тетрациклина, стрептомицина и хлорамфеникола на обменные процессы в организме животных позволило предположить, что сущность механизма их действия на микроорганизм состоит в изменении внутриклеточного обмена белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот и витаминов. Поэтому при назначении антибиотиков в терапевтических целях необходимо одновременно вводить в рацион комплекс витаминов, особенно группы В.

П. А. Павлов (1978) установил, что сульфаниламиды и левомицетин влияют на витаминный обмен птиц.

При введении внутрь в дозе 0,1 г/кг массы тела в сутки в течение пяти дней подряд сульфадимезин, сульфадиметоксин и натриевая соль сульфапиридазина уменьшают содержание общего рибофлавина в крови; сульфадимезин и натриевая соль сульфапиридазина уменьшают содержание во всем организме прочно связанный с белком формы рибофлавина, но повышают содержание витамина А в печени; сульфадиметоксин, натриевая соль сульфапиридазина и левомицетин увеличивают содержание кислотно-гидролизуемых форм рибофлавина в печени; левомицетин и сульфадиметоксин уменьшают количество витамина А в печени птиц. При введении этих же препаратов на протяжении 15 дней содержание рибофлавина и витамина А в организме цыплят постепенно уменьшается. После 25-дневного введения содержание общего рибофлавина в крови уменьшается на 28—48 %, в печени — на 13—20 %, количество витамина А в печени снижается на

13—79 %, появляются признаки гипо- и авитаминоза и случаи гибели цыплят от витаминной недостаточности.

Введение 2<sup>1/2</sup>—3-месячным цыплятам витаминной добавки в виде одной таблетки пангексавита на цыпленка в сутки в течение пяти дней подряд в период между 10-дневными обработками сульфадиметоксином и левомицетином предупреждает развитие у них рибофлавиновой недостаточности. В период введения витаминной добавки содержание общего рибофлавина в крови возрастает на 26—29 %, в печени — на 52—63 %; содержание прочно связанной с белком формы рибофлавина увеличивается в крови на 10 %, в печени — в 5—5,7 раза.

По данным А. Е. Бакаева, при комплексном применении ПАБК, гидропонной зелени, хлортетрациклина в терапевтических дозах увеличивалось содержание витаминов А и В<sub>12</sub> в печени кур на 50—97 %.

Изложенное наглядно подтверждает, что при антибиотикотерапии должны обязательно повышаться нормы витаминного питания птиц.

Говоря о влиянии антимикробных средств на витаминный баланс, следует привести данные по ингаляционному применению антибиотиков.

Нами и др. (1973) выяснено, что при однократной ингаляции суточным цыплятам неомицина в дозе 1 000 000 ЕД/м<sup>3</sup> в течение 60 мин существенно не изменяется содержание в организме птиц витаминов А, В<sub>1</sub> и С, причем содержание витаминов А и С несколько увеличивается и тиамина снижается.

На трети сутки после ингаляции антибиотика изменения в содержании витаминов у подопытных и контрольных цыплят были незначительными. На пятый день с начала ингаляции неомицина концентрации исследуемых витаминов в организме подопытных и интактных цыплят были идентичными.

Примерно такие же данные получены и при ингаляциях других антибиотиков, в частности морфоциклина и олеморфоциклина. Характерно, что при ингаляционном применении двух последних антибиотиков в первые сутки резко (в 3—5 раз) увеличивалась концентрация тиамина в крови, а на трети сутки отмечено снижение содержания этого витамина в печени цыплят. По-видимому, после ингаляции препарата

происходил выброс тиамина из печени и, возможно, из других органов в кровь. Происходило как бы перераспределение тиамина в организме птиц. Все это указывает на то, что механизм взаимодействия антибиотиков и витаминов может оказаться гораздо сложнее, чем указывалось выше, и для каждого препарата имеются свои специфические особенности.

В свою очередь, и витамины в определенной степени действуют на антибиотики, снижая или увеличивая их концентрацию в органах и тканях организма. Например, Ю. Ф. Клачкова (1971) установила, что при длительном (на протяжении семи дней подряд) пероральном введении цыплятам (2—30-дневным) олетьетрина (60 мг/кг), тетрациклина (40 мг/кг), олеандомицина (20 мг/кг) наблюдаются антагонистические отношения между тиамином и антибиотиками, особенно выраженные между витамином и тетрациклином.

Введение тетрациклина, олеандомицина и их комбинаций достоверно снижало уровень тиамина в крови (соответственно  $0,091 \pm 0,007$  мкг/мл,  $0,097 \pm 0,005$  мкг/мл против  $0,31 \pm 0,02$  мкг/мл) и печени (соответственно  $1,28 \pm 0,08$  мкг/г;  $1,34 \pm 0,07$  мкг/г;  $1,33 \pm 0,04$  мкг/г против  $1,89 \pm 0,1$  мкг/г) у клинически здоровых цыплят. Более низкий уровень тиамина при даче антибиотиков наблюдался на протяжении 20 дней.

Одновременное введение тиамина (20 мг/кг) с олетьетрином несколько повышало уровень витамина в крови и печени цыплят. При 7-дневном введении препаратов он был выше, чем у цыплят, получивших только антибиотики: в крови ( $0,31 \pm 0,04$  мкг/мл против  $0,091 \pm 0,005$  мкг/мл) и в печени ( $1,61 \pm 0,05$  мкг/мл против  $1,38 \pm 0,04$  мкг/мл).

Одновременное пероральное введение тиамина с тетрациклином не приводило к увеличению уровня витамина в организме цыплят, а концентрация тетрациклина в органах и тканях данной группы цыплят даже ниже, чем у цыплят, получавших один антибиотик. Полученные данные невозможно объяснить только отрицательным действием тетрациклина на кишечную микрофлору, синтезирующую витамины группы В; очевидно, тетрациклин и тиамин действуют как конкуренты во внутриклеточном обмене веществ и тиамин инактивирует тетрациклин, связывая его в комплекс.

Уровень тиамина в крови и печени цыплят, получавших витамин и олеандомицин, был выше в крови и не изменялся в печени по сравнению с уровнем витамина в крови и печени цыплят, получавших только антибиотик. Однако тиамин не влиял на концентрацию олеандомицина в органах и тканях цыплят.

Установлено, что салициловая кислота утрачивает свои бактерицидные свойства в присутствии никотиновой кислоты, рибофлавин снижает активность тетрациклина и эритромицина, а бактериостатическое действие сульфаниламидов устраняется малыми количествами парааминобензойной кислоты, которая необходима микроорганизмам для синтеза фолиевой кислоты.

В то же время имеются сообщения о том, что рибофлавин в опытах *in vivo* в концентрации 0,2 мг/мл повышает активность левомицетина в 2—4 раза, а тетрациклина на 20—27 %. При введении внутрибрюшинно левомицетина в дозе 5 мг/кг 2 раза в день в течение пяти дней в комбинации с витамином В<sub>2</sub> в дозе 0,4 мг/кг и витамином РР—10 мг/кг фагоцитоз усиливается в 2—4 раза через 7 дней по сравнению с применением левомицетина без витаминных препаратов.

По нашим данным, водорастворимый витамин А (аквитал) увеличивает содержание антибиотиков в тканях легких цыплят при ингаляционном применении. Выяснено, что при распылении морфоциклина, разведенного на 10%-ной или 20%-ной эмульсии аквитала (доза антибиотика 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>, экспозиция 50 мин), его концентрация в легких цыплят сразу после ингаляции составляла  $9,4 \pm 0,23$  ЕД/г, тогда как при использовании в качестве растворителя дистиллированной воды или 20%-ного раствора глицерина этот показатель был соответственно равен  $9,0 \pm 0,13$  и  $8,2 \pm 0,23$  ЕД/г. Такое повышенное содержание антибиотика в легких наблюдалось на протяжении четырех часов после распыления. За этот срок концентрация морфоциклина в легких цыплят практически не уменьшалась, тогда как при распылении препарата, растворенного в дистиллированной воде и глицерине, она уменьшилась на 20—30 %. Подобная закономерность отмечена при ингаляции цыплятам и других антибиотиков. При этом установлено повышение antimикробного действия препаратов, примененных вме-

сте с аквиталом, и усиление лечебно-профилактического эффекта ингаляций антибиотиков при бактериальных инфекциях птиц.

### **Влияние на иммунологическую реактивность птиц.**

Вопрос о влиянии антимикробных препаратов на иммунологическую реактивность птиц может быть рассмотрен с двух позиций: во-первых, с точки зрения стимуляции защитных систем организма и, во-вторых, с точки зрения угнетения процессов иммуногенеза. Имеющиеся в литературе данные по этой проблеме противоречивы. Методические указания по применению антибиотиков в ветеринарии, утвержденные в 1973 г., также недостаточно конкретны. Например, больных животных, в том числе птиц, рекомендуется подвергать лечению антибиотиками независимо от сроков вакцинации против инфекционных болезней. При применении антибиотиков в период иммунизации живыми бактериальными вакцинами животных, подвергнутых лечению, следует повторно вакцинировать согласно наставлениям по применению соответствующих биопрепарата. Из этих указаний ясно только то, когда проводится одновременная иммунизация живыми бактериальными вакцинами и антибиотикотерапия, но не ясно, когда следует прекращать применение антибиотиков и когда возобновлять их применение. Не учтено и то обстоятельство, что не все антибиотики выделяются из организма в одни и те же сроки. Например, полиеновый антибиотик амфотерицин В обнаруживается в организме птиц в течение двух недель после введения. К тому же величины концентраций антибиотиков в организме зависят от дозы, способа введения препарата, физиологического состояния животных и других факторов. Кроме того, ряд антибиотиков в определенной степени может ингибировать вирусы и влиять на защитные системы организма и, по-видимому, на иммунокомпетентные органы и ткани, что, в свою очередь, будет влиять на процесс иммуногенеза.

К. Годзецкий и Э. Флинн (1969) указывают на то, что под действием антибиотиков могут изменяться многие реактивные системы организма, но обычно бывает очень трудно предсказать влияние антибиотикотерапии на сложную систему иммунологических механизмов организма-хозяина. Дело в том, что эти механизмы

и любой вводимый в организм антибиотик действуют в тканях и тканевых жидкостях, претерпевших изменения под влиянием патогенных бактерий, фагоцитоза, антибактериальных веществ и продуктов, выделяемых поврежденными тканями.

Большинство авторов склонны считать, что многие антибиотики усиливают активность ретикулоэндотелиальной системы и стимулируют фагоцитоз. В этой связи интересно отметить, что П. Флеминг, открывший пенициллин и лизоцим, впервые заметил, что пенициллин стимулирует процесс фагоцитоза. W. Woodir, M. Smith (1956) отмечают, что лечебный эффект пенициллина зависит как от внутриклеточных защитных механизмов организма-хозяина, так и от антимикробной активности лекарственного препарата. Авторы считают, что антибиотик и организм-хозяин совместными усилиями избавляются от бактерий, причем роль защитных механизмов организма-хозяина в этом случае так же важна, как и роль пенициллина.

По данным А. И. Брауде (1966), после внутривенного введения тетрациклина, олетецина, левомицетина и особенно тетрациклина поглотительная способность макрофагов во всех случаях повышалась и количество их увеличивалось. По мнению автора, тетрациклин, действуя стимулирующее, активизирует и переваривающую способность макрофагов. Под влиянием остальных антибиотиков переваривающая способность макрофагов не угнетается.

Эти данные хорошо согласуются с результатами цитохимического изучения макрофагов после введения в организм всех вышеперечисленных антибиотиков. Не удалось установить сколько-нибудь заметного влияния препаратов на содержание в макрофагах нуклеиновых кислот, суммарного белка и некоторых ферментов. Под влиянием же тетрациклина наблюдалось некоторое усиление энзиматической активности кислой фосфатазы, что представляется особенно важным, поскольку активность этого энзима позволяет судить о состоянии внутриклеточных образований, так называемых лизосом, представляющих своеобразный переваривающий аппарат клеток.

Е. Н. Исакова (1969) сообщает о том, что введение здоровым мышам окситетрациклина в течение первой и второй недели вызывает морфологическую актив-

ность органов ретикулоэндотелиальной системы и мобилизацию гистиоцитов соединительной ткани.

Многими исследователями отмечается увеличение содержания лейкоцитов в сыворотке крови животных при лечении их антибиотиками, прежде всего препаратами тетрациклической группы.

Одновременно с этим установлено, что антибиотики вовлекают в сферу своего действия нервную и гормональную системы. Так, Г. А. Низаметдинова (1960), Г. Г. Попович и др. (1961) отмечают, что многие антибиотики влияют на условнорефлекторную деятельность организма.

Учитывая мнение большинства исследователей о том, что антибиотики активизируют защитные системы организма, можно прийти к выводу, что совместное применение антибиотиков с убитыми бактериальными или же вирусными вакцинными антигенами будет стимулировать более активную выработку иммунитета. Однако в настоящий момент такой вывод сделать нельзя. Имеются данные, свидетельствующие о том, что в зависимости от дозы и времени применения антибиотиков они могут угнетающе влиять на процесс иммуногенеза.

А. Г. Резных (1973) при ингаляционном применении окситетрациклина, стрептомицина, пенициллина и фуразолидона цыплятам, которых одновременно иммунизировали вакциной из штамма Ла-Сота, отметил угнетающее действие этих антибиотиков на образование антител в организме цыплят. При этом угнетающее влияние антимикробных препаратов на выработку антител в организме иммунизированных цыплят зависело от их дозы и сроков применения. Например, при ингаляции окситетрациклина в дозе 20 г на 100 м<sup>3</sup> помещения титр антител у цыплят через 10 дней составил 1:8, при дозе 10 г на 100 м<sup>3</sup> — 1:16, при дозе 5 г на 100 м<sup>3</sup> — 1:28 и при дозе 2 г на 100 м<sup>3</sup> — 1:38, тогда как у контрольных цыплят (не обработанных аэрозолем антибиотика) титр антител составил 1:64.

Примерно такие же данные были получены и при ингаляции других антибиотиков и фуразолидона. Аэрозоли антибиотиков угнетающе действовали на процесс иммуногенеза не только при одновременном применении с вакциной, но и через 24 и 48 ч после вакцина-

ции, тогда как через 72 ч такого влияния отмечено не было. Автор заметил, что лекарственные препараты не только угнетали образование антител в сыворотке крови, но и снижали устойчивость цыплят к последующему заражению.

Наши исследования показали, что ингаляционное применение окситетрациклина в сочетании со стрептомицином при дозе препаратов до 125 000 ЕД/м<sup>3</sup> за два дня до и через три дня после аэрозольной вакцинации птиц против болезни Ньюкасла вакциной из штамма Ла-Сота не влияло отрицательно на образование антител в организме вакцинированных цыплят. При оценке напряженности иммунитета у цыплят до 60-дневного возраста через 10 дней после каждой вакцинации разницы в титре антигемагглютининов у обработанных и не обработанных аэрозолями антибиотиков птиц не наблюдалось.

Аналогичные данные были получены во ВНИВИП при изучении влияния аэрозолей неомицина на постvakцинальный иммунитет у цыплят, аэрозольно вакцинированных вакциной из штамма В1. И в данном случае титр антител у иммунизированных цыплят не снижался, когда препарат ингаляировали за 24 ч и через 72 ч после вакцинации.

Большим угнетающим влиянием обладали аэрозоли неомицина на постvakцинальный иммунитет при инфекционном ларинготрахеите птиц. Однократное применение неомицина за 1 ч до и через 24—72 ч после вакцинации снижало иммунитет, а трехкратное применение препарата на 1, 2, 3 и 4, 5, 6-й день после ингаляционной иммунизации снижало напряженность иммунитета у цыплят, которые в большинстве случаев заражались вирулентным вирусом ИЛТ. Применение аэрозолей неомицина за 24—72 ч до и через 7 дней после вакцинации не влияло на выработку иммунитета против ИЛТ.

Даже из этих немногих примеров видно, что антибиотики могут угнетать процесс иммуногенеза у птиц при вакцинации их против вирусных инфекций и это угнетение проявляется тем сильнее, чем больше доза препарата и ближе время его применения к времени аппликации вакцин.

В то же время в практике антибиотики и их аэрозольные формы применяются для «смягчения» пост-

вакцинальных осложнений, особенно когда в процесс вовлекается бактериальная микрофлора. По сообщению А. Г. Резых, введение антимикробных препаратов одновременно с вакциной (имеется в виду вакцинация против болезни Ньюкасл) не только замедляло образование специфических антител, но и резко подавляло внешнее проявление постvakцинальной реакции, которая или полностью отсутствовала, или проявлялась слабо.

В обычных условиях после первой аэрозольной вакцинации цыплят против болезни Ньюкасла вакциной из штамма Ла-Сота на 5—7-й день наблюдается угнетение, снижение аппетита и подвижности. К этому времени гибель цыплят составляет от 0,5 до 1 %. Цыплята же, вакцинированные и обработанные аэрозолем окситетрациклина, не имели ярко выраженной постvakцинальной реакции.

По нашему мнению, основным моментом, снижающим отход цыплят в постvakцинальный период при использовании аэрозолей антибиотиков, является их непосредственное действие на условнотоксичную и патогенную микрофлору. Подтверждением этого могут служить опыты, проведенные в 1972 г. в одном из птицехозяйств Горьковского треста Птицепром, в котором проводилась вакцинация птиц против болезни Ньюкасла по схеме неблагополучного хозяйства с применением вакцин из штаммов Ла-Сота и Н.

Применение указанных вакцин предотвращало заболевание, но отрицательно сказывалось на сохранности и приростах массы молодняка. Так, например, сохранность цыплят до 30-дневного возраста в целом по фабрике составила в 1971 г. всего 91 % при среднесуточном приросте массы 4,7 г. Основными причинами падежа являлись колибактериоз и респираторный микоплазмоз.

С января 1972 г. на птицефабрике внедрили аэрозольный метод вакцинации против болезни Ньюкасла по рекомендациям ВНИВИП. Однако на 3—7-й день после аэрозольной вакцинации наблюдался отход цыплят, достигавший в отдельных партиях 1,5 %. На вскрытии у большинства павших цыплят регистрировали колибактериоз и респираторный микоплазмоз. Было решено использовать аэрозоли антибиотиков, которые

применили за 2 дня до и через 3 дня после первой и второй аэрозольных вакцинаций птиц.

Применение аэрозолей антибиотиков (окситетрациклин в сочетании со стрептомицином в дозе 125 000 ЕД/м<sup>3</sup>) способствовало предупреждению колибактериоза и респираторного микоплазмоза цыплят, особенно в период постvakцинальных осложнений. За I квартал 1972 г. сохранность молодняка до 30-дневного возраста составила 99 %, а суточный прирост массы достиг 5—7 г. Значительно улучшилось общее состояние птицы. После аэрозольной химиотерапии и профилактики антибиотиками заболеваний колибактериозом и респираторным микоплазмозом больше не обнаруживалось.

По всей вероятности, аэрозоли антимикробных препаратов можно использовать для профилактики бактериальных респираторных инфекций, которые проявляются после применения вирусных вакцин. При этом обработку следует проводить в сроки, когда аэрозоли не будут угнетающе влиять на процессы иммуногенеза птиц. Для каждого антимикробного препарата и соответственно для каждой вакцины эти сроки должны быть обязательно выяснены. В настоящее время можно сказать, что аэрозоли окситетрациклина, стрептомицина и неомицина можно применять за 24 ч и через 72 ч после аэрозольной иммунизации против болезни Ньюкасла вакцинами из штаммов В1 и Ла-Сота, а аэрозоли неомицина — за 24 ч и через 7 дней после аэрозольной иммунизации птиц против ИЛТ вакциной из штамма ВНИВИП.

Одновременно с этим имеются сообщения, что и антибиотики с нитрофuranовыми препаратами в определенных дозах могут усиливать иммунологическую реактивность организма. Ю. Б. Сафаров и М. А. Курбатова (1976), выяснив влияние различных доз мономицина, тетрациклина, левомицетина и фуразолидона на иммунологические показатели нутрий, привитых против паратифа поливалентной вакциной против паратифа и колибактериоза, установили стимулирующее действие этих препаратов на процессы иммуногенеза в дозах, несколько ниже терапевтических, тогда как высокие дозы препаратов отрицательно влияли на иммунологический ответ организма. Эти результаты дали авторам основание рекомендовать в неблагополучных по сальмонеллезу

хозяйствах при использовании антибиотиков и нитрофурановых препаратов в период вакцинации нутрий против этой инфекции применять мономицин и тетрациклин в дозах 12 500 ЕД/кг, левомицетин в дозе 0,05 мг/кг и фуразолидон в дозе 20 мг/кг в течение 5—7 дней подряд. Фуразолидон можно использовать и в терапевтической дозе (40 мг/кг) в течение 3—5 дней.

О стимулирующем влиянии дибиомицина на формирование постvakцинального иммунитета у вакцинированных против пастереллеза птиц инактивированной эмульгированной вакциной ГНКИ сообщают Б. М. Савич и др. (1974).

Авторы отмечают, что при одновременном внутримышечном введении курам вакцины и суспензии дибиомицина из расчета 100 000 ЕД/кг установлено наличие иммунитета у 40—80 % вакцинированных кур в течение 150 дней. Невосприимчивость к заражению в течение первых 30 дней отмечена у 80—100 % кур. Этого срока вполне достаточно для формирования активного иммунитета под защитой антибиотика. Куры, вакцинированные без введения им дибиомицина, оказались иммунными в течение этого же срока только в 40 % случаев. Этот комбинированный способ профилактики пастереллеза был применен в производственных условиях в ряде хозяйств, неблагополучных по пастереллезу, и дал хорошие результаты.

Следовательно, каждый антимикробный препарат по-своему действует на иммунологический статус организма, причем это действие зависит от примененного вакциниального антигена.

Подтверждением того, что каждый антимикробный препарат оказывает определенное специфическое действие на процессы иммуногенеза, является и сообщение А. И. Лебедевой (1977), которая выяснила влияние тетрациклина, левомицетина, дибиомицина, бициллина-3 и сульфадимезина на постvakцинальный иммунитет у птиц, вакцинированных инактивированной противопастереллезной эмульсин-вакциной. Препараты вводили в момент аппликации вакцины (тетрациклин, 250 000 ЕД внутримышечно), а вакцинировали через 3—5 дней после прекращения дачи левомицетина (60 мг/кг, перорально) и сульфадимезина (80 мг/кг, перорально), а также одновременно и через 3—5 дней после инъекции дибиомицина (150 000 ЕД/кг) и бициллина-3

(200 000 ЕД/кг). Об эффективности вакцинации и влиянии препаратов на напряженность иммунитета судили по данным коэффициента иммунологической эффективности.

Автор установила, что введение тетрациклина одновременно с вакциной значительно снизило ее иммуногенность (коэффициент иммунологической эффективности по данной группе цыплят составил лишь 13 % по сравнению с 75 % по группе вакцинированной птицы). Терапевтическая эффективность тетрациклина равнялась 75 %.

При иммунизации птиц в первый день дачи левомицетина отмечено повышение иммунологического ответа организма (коэффициент эффективности 80 % против 60 %), а при даче сульфадимезина — снижение (до 10 %). Сочетанное применение левомицетина и сульфадимезина с эмульсин-вакциной, введенной сразу же после окончания применения препаратов, не изменяло напряженности постvakцинального иммунитета (коэффициент иммунологической эффективности по всем трем группам был равен 60 %).

Не снижалась эффективность вакцинации при аппликации вакцины на 3-й и 5-й день после прекращения дачи препаратов. Также не снижают иммунологической эффективности вакцинации пролонгированные антибиотики, примененные через 5 дней после введения вакцины, а инъецированные одновременно с вакциной на 20 % (дибиомицин) и 30 % (бициллин-3) повышали коэффициент иммунологической эффективности.

Автор приходит к выводу, что левомицетин, дибиомицин и бициллин-3 не снижают эффективности вакцинации и могут быть использованы для предохранения птицы от заражения в период формирования постvakцинального противопастереллезного иммунитета.

Исследованиями А. З. Абайханова (1982) не отмечено угнетающего действия аэрозолей морфоциклина, тилозина, фрадизина, олеморфоциклина и фармазина (препараты ингаляировали в дозе 250 000 ЕД/м<sup>3</sup> 2—3 дня подряд) при аэрозольной иммунизации птиц инактивированной вакциной против спирохетоза независимо от режима ингаляций препаратов — за 1—3 суток до вакцинации, в момент вакцинации и спустя 1—3 суток после. Больше того, лучший лечебно-профилактический эф-

фект получается при одновременном применении антибиотиков и вакцины.

**Другие виды токсического действия.** Имеются сообщения о том, что длительное применение фуразолидона молодым курам и индейкам в концентрации 0,02—0,022 % к корму несколько замедляет половое созревание как мужских, так и женских особей и снижает их воспроизводительные способности. Одновременно с этим фуразолидон может способствовать развитию каннибализма (М. А. Артемичев, 1972).

Из нитрофуранов фуразолидон занимает среднее место по токсичности для птиц. Наиболее чувствительны к нему цыплята первых дней жизни. По данным В. И. Сорокина (1967), дозы, превышающие 2 мг на цыпленка (концентрация препарата выше 0,03 % к корму), вызывают у них токсические явления со смертельным исходом. Н. А. Радчук (1965) выяснил, что при введении внутрь максимальной переносимой дозой для 3-дневных цыплят является 15 мг на цыпленка (или 300 мг/кг).  $LD_{50}$  составляет для них 17—19 мг на голову (или 340—380 мг/кг), а абсолютно смертельная доза ( $LD_{100}$ ) равна 25 мг на голову, или 500 мг/кг.  $LD_{100}$  для взрослых кур составляет также 500 мг/кг. Следовательно, фуразолидон относится к препаратам средней токсичности. Установлено, что при длительном ежедневном применении фуразолидона он проявляет кумулятивные свойства.

Кроме влияния на кровеносную систему и витаминный баланс, сульфаниламиды оказывают специфическое влияние на щитовидную железу, вызывая отчетливую гипертрофию и гиперемию, они могут вызывать повышенную чувствительность организма, проявляющуюся сыпями на слизистых оболочках и коже, снижение внешнего газообмена и замедление обменных процессов, снижение уровня сахара в крови, а также вызывать диффузное торможение в коре головного мозга и замедление сердечного ритма. Под влиянием сульфаниламидов может нарушаться обмен азотсодержащих веществ печени, в том числе белков, что приводит к снижению в ней содержания азотистых веществ и уменьшению ее массы.

Некоторые авторы указывают на то, что тетрациклины могут влиять на процесс окислительного фосфорилирования, что ведет к уменьшению образования бога-

тых энергией фосфатов и тем самым нарушается обмен клетки. При длительном применении хлортетрациклин угнетает гемопоэз — в крови животных уменьшается количество эритроцитов и наблюдается сдвиг лейкоформулы влево.

Токсическое действие препаратов зависит и от способа введения. Например, этакридина лактат и амфотерицин В, относящиеся к препаратам малой токсичности, оказывают выраженное токсическое действие при ингаляционном применении. Так, при ингаляции аэрозолей амфотерицина В суточным цыплятам в дозе свыше 500 мг/м<sup>3</sup> (экспозиция 50 мин) у птиц наблюдаются признаки удушья и асфиксии со смертельными случаями.

Особенно показателен в этом отношении этакридина лактат. Причем респираторный синдром при ингаляциях этакридина лактата зависит от возраста птиц и от ингалируемой дозы. Установлено, например, что цыплята до месячного возраста переносят дозу 150 мг/м<sup>3</sup>, тогда как при дозе 200 мг/м<sup>3</sup> и выше у них проявляется респираторный синдром. В то же время для цыплят 6-месячного возраста и старше даже доза 500—600 мг/м<sup>3</sup> практически безвредна.

## СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этот вид нежелательного действия лекарственных веществ включает в себя все виды действий (кроме основного), связанные с химическим строением, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препарата. К специфическим побочным действиям относятся: проявление реакции на месте введения, резорбтивное, привыкание (для антимикробных средств — развитие резистентных форм возбудителя), тератогенное (способность вызывать уродства у новорожденных или развивающихся в утробе матери плодов), мутагенное (способность изменять наследственность), канцерогенное, эмбриотропное (способность избирательно действовать только на эмбрионы).

Специфическое побочное действие лекарственных веществ проявляется при терапевтических дозах и зависит в первую очередь от свойств препарата как химического вещества. Именно они определяют особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарства.

Лекарственные вещества, обладающие тератогенным, мутагенным, канцерогенным и эмбриотропным действиями, запрещено использовать в лечебной практике, за исключением тех случаев, когда этим препаратом можно спасти жизнь больного. В ветеринарной практике подобные вещества не должны применяться.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этот термин побочного действия включает в себя проявление идиосинкразии и лекарственной болезни (аллергические реакции). Подобные виды побочного действия лекарственных средств связаны прежде всего с индивидуальными особенностями организма и имеют значение в медицинской практике, а также для людей, имеющих контакт с вакцинными антигенами и антибиотиками (например, при аэрозольном применении вакцины и антибиотиков).

Выше приведен далеко не полный перечень сложного взаимодействия организма с лекарственными препаратами. Причем освещено влияние на организм птиц только антимикробных препаратов. Если же учесть, что в птицеводстве сравнительно широко применяются антикокцидийные, акароинсектицидные, стимулирующие, дезинфицирующие и другие химические препараты, которые также могут проявлять побочное действие на организм птиц, то станет понятным необходимость серьезного и внимательного подхода к назначению лекарственных средств для терапии и профилактики болезней птиц.

## ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Данные, приведенные выше, свидетельствуют о том, что некоторые препараты могут оказаться небезразличными для организма птиц и вызывать побочные явления. Поэтому все вновь рекомендуемые лекарственные препараты проходят тщательную проверку на безвредность, т. е. изучаются их токсикологические свойства.

При этом выясняют параметры острой, подострой

и хронической токсичности, определяют канцерогенное, тератогенное, эмбриотоксическое, местное (раздражающее) действие. Имеется целый ряд справочников, в которых детально изложены методики проведения побочных исследований.

Во ВНИВИП разработаны дополнительные методики по определению безвредности антимикробных средств для организма птиц: определение токсичности препаратов на куриных эмбрионах; определение токсичности лекарственных средств на культуре клеток и определение токсичности аэрозольных форм препаратов, которые существенно дополняют существующие токсикологические тесты и в ряде случаев могут быть использованы в ветеринарных лабораториях.

**Определение токсичности препаратов на куриных эмбрионах.** Токсичность препаратов определяют на 9—10-дневных куриных эмбрионах. Для этой цели препарат, растворенный на физиологическом растворе или специальном растворителе, вводят в хорионаллантоисную полость или на хорионаллантоисную оболочку в различных концентрациях, как правило, превышающих терапевтическую дозу. Объем вводимого раствора — 0,2 мл.

Контролями служат эмбрионы, в которые вводят растворитель и интактные эмбрионы.

Эмбрионы инкубируют в течение 48—72 ч при температуре 37,8 °С. Ежедневно путем овоскопирования учитывают гибель эмбрионов. Определяют причину гибели — патологоанатомическое вскрытие, микробиологические исследования.

При оценке токсичности препарата определяют максимальную переносимую дозу — МПД, абсолютно смертельную дозу — ЛД<sub>100</sub> и дозу, вызывающую гибель 50 % подопытных эмбрионов, — ЛД<sub>50</sub>.

Расчет ЛД<sub>50</sub> проводят по методу Кербера или другим статистическим методом.

Расчет по формуле Кербера:  $\text{ЛД}_{50} = \frac{\text{Д}_m - \Sigma zd}{m}$ , где  $\text{Д}_m$  — доза, вызывающая гибель всех подопытных эмбрионов;  $z$  — половина суммы числа эмбрионов, погибших от двух последующих доз;  $d$  — разница в величине двух последующих доз;  $m$  — количество эмбрионов на каждую дозу;  $\Sigma$  — сумма.

Например:

Доза, мг	Число эмбрионов на дозу	Число погибших эмбрионов	z	d	zd
0,9	5	5	—	—	—
0,8	5	4	4,5	0,1	0,45
0,7	5	2	3,0	0,1	0,30
0,6	5	4	3,0	0,1	0,30
0,5	5	3	3,5	0,1	0,35
0,4	5	1	2,0	0,1	0,20
0,3	5	0	0,5	0,1	0,05

$$LD_{50} = 0,9 - 1,65 : 5 = 0,57$$

Токсичность препаратов для эмбрионов рекомендуется оценивать по  $LD_{50}$ . При  $LD_{50}$  до 5 мг/кг препарат считается высокотоксичным, при  $LD_{50}$  до 10 мг/кг — токсичным; до 100 мг/кг — средней токсичности и выше 100 мг/кг — малой токсичности.

Как установлено многочисленными наблюдениями, куриные эмбрионы значительно чувствительнее к токсическим веществам, чем цыплята и особенно куры. Для сравнения приводим принятую в СССР классификацию веществ по степени токсичности (Л. И. Медведь, 1964), которая включает в себя четыре класса токсичности при однократном введении препарата через рот (табл. 8).

#### 8. Классификация токсичности веществ

Класс токсичности	Токсичность вещества	Величина $LD_{50}$ при введении через рот, мг/кг
Первый	Сильнодействующие	50
Второй	Высокотоксичные	От 50 до 200
Третий	Среднетоксичные	От 200 до 1000
Четвертый	Малотоксичные	Свыше 1000

Из приведенных параметров токсичности видно, что для куриных эмбрионов степень токсичности веществ выше (примерно в 10 раз), чем для животных, т. е. препарат, обладающий токсическим действием на животное (курицу), проявит подобное действие на куриный эмбрион в значительно меньшей дозе. Так, А. З. Абайханов (1982) установил, что  $LD_{50}$  антиспирохетозного препарата — роксансора для куриных эмбрионов составляет 74 мг/кг, а по данным И. А. Дадымова (1975),  $LD_{50}$  этого препарата для взрослых кур

равна 750 мг/кг. Аналогичные результаты получены и в лаборатории аэрозолей и фармакологии ВНИВИП при изучении токсичности других препаратов.

**Определение токсичности лекарственных средств на культуре клеток.** Цитотоксичность препаратов определяют по выживаемости первичной культуры клеток куриных фибробластов. Для этого в пробирках с готовым монослоем ростовую среду заменяют на поддерживающую с добавлением соответствующих количеств препарата. На каждую концентрацию препарата берут 4—6 пробирок культуры клеток с параллельным контролем. Культуру клеток после добавления препарата инкубируют при 37°C и ежедневно наблюдают под микроскопом в течение шести дней. Степень дегенерации монослоя оценивают по общепринятой 4-балльной системе или в процентах по отношению к контролю. Токсическую дозу препарата (ТПД<sub>50</sub> мл) вычисляют по методу Першина или Кербера.

Показатель цитотоксичности препарата в определенной степени предопределяет отрицательное действие вещества на слизистую оболочку органов дыхания. Например, по данным А. Ф. Зак (1966), соляно-кислый хлортетрациклин в концентрациях 10 и 5 ЕД/мл обладает наиболее сильным цитотоксическим действием, которое выражается в дегенерации и гибели клеток, а С. И. Эйдельштейн (1967) сообщает, что из группы тетрациклинов только аэрозоль соляно-кислого хлортетрациклина вызывает воспаление дыхательных путей, что не позволяет рекомендовать его для ингаляционного применения.

В наших опытах определена последовательная зависимость между цитотоксичностью антибиотика и влиянием его аэрозоля на органы дыхания птиц. Установлено, что олеморфоциклин, цитотоксичность которого составляет 25 ЕД/мл, действует более резко и длительно на слизистую оболочку органов дыхания (сосудистые реакции, инфильтрация клеток), чем морфоциклин, токсичность которого находится в пределах 100 ЕД/мл. Еще сильнее влияет на органы дыхания, чем олеморфоциклин, амфотерицин В, его цитотоксичность составляет 10—12 ЕД/мл. Вот почему этим тестом удобно пользоваться для предварительной оценки токсичности препаратов, предназначенных для ингаляционного применения. Выявлена положительная корреляция между показателем

цитотоксичности вещества и его отрицательным действием на органы дыхания птиц. Поэтому не рекомендуется использовать для ингаляций птице препараты с показателем цитотоксичности 10 ЕД или мкг/мл и ниже (8,5 и т. д.).

**Определение токсичности аэрозольных форм препаратов.** Специфика ингаляруемых аэрозолей, в том числе аэрозолей антимикробных препаратов, выдвигает ряд дополнительных требований к существующим токсикологическим методам оценки химиопрепаратов. Установлено, что аэрозоли антимикробных средств могут вызывать местные сосудистые расстройства слизистой оболочки дыхательных путей (респираторный синдром), возникновение бактериальных и грибных суперинфекций, могут угнетать функцию мерцательного эпителия, а также вызывать другие нежелательные явления.

Разработанные во ВНИВИП «Рекомендации по фармакотоксикологической оценке аэрозолей антибиотиков» позволяют весьма достоверно определять их безвредность для организма птиц. Рекомендации предусматривают двухэтапное изучение препарата, т. е. выясняется возможность его применения в форме аэрозоля и влияние аэрозоля на организм птиц.

**Подбор препаратов.** Для ингаляции следует применять антимикробные средства, разрешенные для клинических испытаний Фармакологическим советом при Главном управлении ветеринарии МСХ СССР и Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР.

Токсикологической оценке аэрозольных форм антимикробных препаратов предшествует их отбор по следующим показателям: а) хорошая растворимость в воде; б) pH растворов — близкий к нейтральному; в) цитотоксическое действие препарата не ниже 10 ЕД или мкг в 1 мл; г) величина частиц аэрозоля по весовому медианному диаметру — не более 10 мкм.

Препараты, отвечающие этим требованиям, проверяют затем на птице в камеральных условиях.

**Методика испытаний на птице.** Аэрозоли антимикробных средств испытывают на птице тех пород, линий и возрастов, для которых предполагается применить аэрозоли данного препарата. В каждый опыт птицу подбирают по принципу аналогов.

Режим, доза и кратность обработок птиц аэрозоля-

ми препаратов должны соответствовать таковым при использовании их в условиях производства. Кроме того, ингалируемую дозу препарата увеличивают в 2—4 раза по сравнению с рекомендуемой.

Для сравнения определяют среднесмертельную дозу препарата при пероральном и ингаляционном введении (ЛД<sub>50</sub> и ИЛД<sub>50</sub>). Для постановки опытов используют 6-месячных кур. Перорально препарат в разных дозах вводят однократно. Ингаляцию осуществляют в герметизированной камере аэрозолями с дисперсностью не ниже 5 мкм по весовому медианному диаметру при 4-часовой экспозиции. Наблюдения за птицей ведут в течение двух недель. Среднесмертельные дозы определяют по методу Першина или Кербера. Исследование лечебно-профилактических свойств аэрозолей препарата рекомендуется начинать с 1/5, 1/10, 1/20 ИЛД<sub>50</sub> и т. д.

Наличие кумулятивных свойств препарата определяют на 6-месячных курах ускоренным методом Li и др. (1961).

Во время обработки птиц в камере аэрозолями антимикробных средств и после обработки учитывают общее состояние, поведение, дыхание, состояние кожного покрова и видимых слизистых оболочек. Проводят по-декадные взвешивания.

Определяют общее количество форменных элементов крови, лейкоцитарную формулу и количество гемоглобина. Кровь для исследования берут до применения аэрозолей и через 1, 24, 48, 72 и 96 ч после ингаляции. При многократных ингаляциях исследования проводят на протяжении семи дней подряд после последнего распыления препарата.

Активность холинэстеразы в сыворотке крови птиц определяют ежедневно четверо суток подряд после однократного применения аэрозолей и семь дней подряд после многократных обработок одним из доступных методов, в частности методом непрерывного потенциометрического титрования.

Активную реакцию секрета (рН) определяют путем контакта микроэлектрода с поверхностью слизистой оболочки верхних дыхательных путей (преддверие носа, хоаны, гортань, трахея) с последующей регистрацией на рН-метре или по изменению цвета лакмусовой бумаги, смоченной секретом слизистой.

Влияние препарата на функцию мерцательного эпи-

телия органов дыхания оценивают на изолированной трахее цыплят. Для этого цыплят 2-месячного возраста декапитируют, извлекают трахею и помещают ее в раствор подлежащего распылению препарата. На центральную часть трахеи внутрь наносят индифферентное вещество (порошок древесного угля, раствор туши, сгусток крови) и отмечают время прохождения его от каудального до краиального конца. Сравнивая скорость передвижения индифферентного вещества по слизистой трахеи до и после нанесения препарата (см/мин), судят о влиянии его на двигательную функцию мерцательного эпителия.

Патологоанатомическое исследование птиц проводят через 1, 3, 5, 7 и 10 суток с момента обработки. Особое внимание обращают на состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей, легких и воздухоносных мешков. Определяют весовые коэффициенты, которые представляют собой отношение массы органа в граммах к массе тела в килограммах. Эти коэффициенты являются более ранними показателями нарушений, чем изменения структуры органов, фиксируемые гистологическими методами.

Для гистологических исследований в эти же сроки берут горло, трахею, легкие и воздухоносные мешки. Органы фиксируют в 5—10 %-ном растворе формалина. Гистосрезы окрашивают гематоксилином-эозином и рассматривают под микроскопом.

Возникновение грибных суперинфекций определяют путем количественного и качественного учетов микрофлоры. С этой целью из органов птиц 1, 3, 5, 7 дней после ингаляционного применения препарата делают высеивы на специальные питательные среды.

Для установления сроков убоя на мясо остаточные количества антибиотиков в органах и тканях птиц находят через 1, 3, 5, 7, 10 и 15 дней после ингаляции аэрозолей препаратов методом диффузии в агар с соответствующими тест-культурами. При этом должны быть исследованы: головной мозг, сыворотка крови, легкие, печень, почки, мышцы и костный мозг. Остаточные количества других antimикробных средств определяют существующими методами. (Данное исследование предусматривается при обработке птиц старше месячного возраста.)

**Противопоказания.** Ингаляционное применение аэрозолей препаратов противопоказано в случаях:

а) резкого беспокойства птиц во время ингаляции, цианоза слизистых оболочек, удышья, снижения привеса;

б) отклонения гематологических показателей, активности холинэстеразы, рН секрета слизистой оболочки и двигательной функции мерцательного эпителия за пределы трех сигм ( $\pm 3\sigma$ ) по сравнению с контролем;

в) наличия патологоанатомических и гистологических изменений в органах дыхания (эмфизема, полнокровие сосудов, сильный отек, воспалительная реакция, клеточная инфильтрация в подслизистом слое, достоверное увеличение массы внутренних органов), наблюдающихся свыше 10 дней с момента аэрозольной обработки;

д) количественного (в 1,5—2 раза) и качественного увеличения микрофлоры.

Аэрозоли антибиотиков, отвечающие требованиям, предъявляемым к препаратам, вводимым ингаляторно и прошедшим испытания в эксперименте по предложенным методикам, могут быть рекомендованы для клинических испытаний.

## **ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К НИМ**

### **МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ**

Повышение эффективности антимикробных средств — одна из наиболее важных теоретических, а в конечном итоге и практических проблем химиотерапии инфекционных болезней птиц. При этом одновременно решаются две задачи: уменьшение расхода препарата при лечении и снижение выработки устойчивости у патогенной микрофлоры к данному препарату. В целях повышения эффективности антимикробных средств используется целый ряд методов и приемов. Однако данный вопрос должен рассматриваться и решаться постоянно и

ежедневно, так как от этого во многом зависит сохранность поголовья птиц.

Основными методами, повышающими эффективность антимикробных препаратов, являются:

1) сочетанное применение антимикробных средств, обладающих синергидным действием;

2) применение антимикробных препаратов в сочетании с биостимуляторами и различными веществами;

3) способ применения.

**Сочетанное применение антимикробных средств, обладающих синергидным действием.** Мы уже сообщали, что синергидный эффект достигается при сочетанном применении препаратов, обладающих разным механизмом действия. Наглядным примером этого является применение пенициллина в сочетании со стрептомицином, когда препараты усиливают действие друг друга.

Г. Е. Афанасьева (1979) получила хорошие результаты при терапии пуллороза-тифа птиц, используя ампициллин в сочетании с этакридином лактатом. Так, автор установила, что чувствительность возбудителя пуллороза-тифа к ампициллину находилась в пределах 0,8—1,6 мкг/мл, а к этакридину лактату — 25—50 мкг/мл. При изучении совместного действия этакридина лактата и ампициллина оказалось, что они обладают синергидным действием по отношению всех (десяти) изученных штаммов. Чувствительность этих штаммов к сочетанию препаратов составила всего 0,8 мкг/мл, т. е. по 0,4 мг/мл каждого препарата.

В дальнейшем автор изучила эффективность аэрозолей ампициллина, этакридина лактата и их сочетаний при экспериментальном пуллорозе-тифе цыплят. Ампициллин распыляли в дозах 125, 250, 500 мг/м<sup>3</sup>, этакридина лактат — 125 мг/м<sup>3</sup> и сочетания препаратов по 125 мг/м<sup>3</sup> каждого. Препараты применяли через 6 ч после заражения цыплят. Экспозиция — 50 мин (табл. 9).

Из данных таблицы 9 видно, что сочетание ампициллина с этакридином лактатом оказалось эффективнее одного ампициллина при экспериментальном пуллорозе-тифе цыплят. При ингаляционной дозе ампициллина — 125 мг/м<sup>3</sup> — КТЭ составил 60 %, при дозе 250 мг/м<sup>3</sup> — 84 %, а при сочетании ампициллина с этакридином лактатом (по 125 мг/м<sup>3</sup> каждого препарата), КТЭ равнялся 88 %. Особенно эффективно данное сочетание по срав-

9. Терапевтическая эффективность аэрозолей ампициллина и этакридина лактата и их сочетаний при экспериментальном пуллорозе-тифе цыплят

Препараты и дозы, мг/м <sup>3</sup>	Число цыплят в группе	Заболело	Пало	Выделено культур	% сохранности	КТЭ, %
Ампициллин, 125	25	18	10	8	60	60
» 250	25	10	4	4	84	84
» 500	25	4	2	1	92	92
Этакридина лактат, 125	25	22	20	18	20	20
Ампициллин+этакридина лактат, по 125	25	6	3	2	88	88
Зараженный контроль	25	25	25	25	0	—
Чистый контроль	25	0	0	0	100	—

нению с этакридином лактатом, КТЭ которого при дозе 125 мг/м<sup>3</sup> составлял всего 20 %.

Синергизм антимикробного действия сочетания ампициллина с этакридином лактатом в отношении возбудителя пуллороза-тифа автор объясняет различным механизмом действия препаратов, что обеспечивает разностороннее их влияние на микробную клетку. Пенициллины действуют на микробную оболочку, тогда как акридины, в том числе и этакридина лактат, — на кольцевую ДНК микроорганизмов (Н. А. Красильников, 1958; С. М. Навашин, И. П. Фомина, 1970).

Подобный синергизм был установлен у сочетания ряда антибиотиков (неомицин, морфоциклин и олеморфоциклин) с ионным серебром. Например, неомицин и ионы серебра усиливают антимикробное действие друг друга в 2—5 раз.

Синергидный эффект данного сочетания был подтвержден при экспериментальных инфекциях цыплят, особенно при ассоциированном течении. Так, например, при аэрогенном заражении цыплят смесью культур *M. gallisepticum*, *S. gallinarum-pullorum* и *E. coli* аэрозоли антибиотиков, примененные раздельно, хотя и оказывали лечебно-профилактический эффект, но предохраняли далеко не всех цыплят от гибели. При ингаляционном применении морфоциклина сохранность цыплят составила 40 %, неомицина — 64, олеморфоциклина — 80 и ионов серебра — 82 %, тогда как использование аэрозо-

лей этих препаратов при раздельном заражении цыплят предохраняло птиц от падежа на 90 % и более. В то же время высокий лечебно-профилактический эффект проявили аэрозоли олеморфоциклина и неомицина в сочетании с ионами серебра. В группах цыплят, обработанных аэрозолями указанных препаратов, сохранность составила 96—97 % и после убоя птиц в конце опыта практически не было выделено исходных культур возбудителей.

**Применение антимикробных препаратов в сочетании с биостимуляторами и различными веществами.** Многие исследователи сообщают о повышении антибактериальной активности антибиотиков при использовании бактериальных полисахаридов, в частности продигиозана, который сравнительно широко использовался в медицинской практике в указанных целях.

В ветеринарной практике продигиозан был применен в сочетании с неомицином при пуллорозе-тифе птиц. В эксперименте препарат применяли дважды; неомицин первый раз в дозе 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> и через 4 ч второй раз в дозе 250 000 ЕД/м<sup>3</sup>, продигиозан вводили в дозе 25 мг/м<sup>3</sup> при второй ингаляции антибиотика. Через 2, 24, 48 и 72 ч цыплят заражали аэробенно возбудителем пуллороза-тифа. Оказалось, что препараты на протяжении трех суток профилактировали аэробенное заражение цыплят возбудителем пуллороза-тифа. Ранее было установлено, что ингаляции одного неомицина (в двойной дозе по сравнению с указанной) профилактировали аэробенное заражение цыплят только в течение первых суток.

Экспериментальные данные были подтверждены в условиях производства на большом поголовье птиц в хозяйствах, неблагополучных по пуллорозу-тифу. Было установлено, что продигиозан в сочетании с неомицином, примененный в форме аэрозолей, усиливает эффективность антибиотика и обеспечивает в течение нескольких дней повышение устойчивости цыплят к заражению возбудителем пуллороза-тифа, а также уменьшает бактерионосительство.

Г. Е. Афанасьева и др. (1981) применили в хозяйстве, неблагополучном по пуллорозу-тифу, неомицин в сочетании с продигиозаном по следующей схеме: неомицин в дозе 1 г/м<sup>3</sup> в выводном инкубаторе и повторные ингаляции неомицина в дозе 500 мг/м<sup>3</sup> в сочетании с

продигиозаном в дозе 25 мг/м<sup>3</sup> после сортировки цыплят. Отход цыплят 30-дневного возраста в группах, обработанных аэрозолями неомицина в сочетании с продигиозаном, в 1,8—2,8, а 31—60-дневного возраста в 1,5—2,5 раза ниже, чем в группах, обработанных аэрозолями неомицина или стрептомицина. Средняя живая масса цыплят возросла на 5—25 г. При исследовании цыплят в возрасте 55 дней эритроцитарным антигеном на пуллороз-тиф дали положительную реакцию 1,5—3,2 %, при ингаляции аэрозолей неомицина — 2—3,8, а стрептомицина — 3—4,2 % цыплят. В контрольной, не обработанной антибиотиками, группе цыплят положительно реагировало 8—12,5 %.

Применение неомицина с продигиозаном повысило сохранность 60-дневных цыплят до 88,6 % и обеспечило высокий среднесуточный прирост живой массы. Убойная масса цыплят I категории возросла на 3,2—10 % по сравнению с тушками цыплят, обработанных аэрозолями неомицина, и контрольных.

Р. Г. Джалаагания и др. (1980) установили, что тканевый препарат, приготовленный из селезенки крупного рогатого скота и дибазол повышают эффективность ампициллина в отношении возбудителя колибактериоза и пуллороза-тифа в опытах *in vitro* (в пробирке), на куриных эмбрионах и при экспериментальных инфекциях цыплят.

Авторы установили, что *in vitro* как дибазол, так и тканевый препарат не обладали антимикробной активностью, тогда как в сочетании с ампициллином они усиливали антимикробный эффект последнего (табл. 10), причем дибазол усиливал антимикробное действие ампициллина только по отношению возбудителя пуллороза-тифа, а тканевый препарат — по отношению к возбудителю колибактериоза.

Более четко усиление антимикробного действия антибиотика под влиянием дибазола и тканевого препарата проявилось на куриных эмбрионах (табл. 11).

Из данных таблицы 11 видно, что как дибазол, так и тканевый препарат усиливали терапевтическую эффективность ампициллина при колибактериозе и пуллорозе-тифе эмбрионов. Наиболее наглядно это усиление наблюдалось при колибактериозе эмбрионов.

При аэрозольном применении ампициллина в сочетании с биостимуляторами при пуллорозе-тифе и колибак-

10. Чувствительность *E. coli* и *S. pullorum-gallinarum* к ампициллину, дигазолу и тканевому препарату, мкг/мл

Препарат	Микроорганизмы	
	<i>E. coli</i>	<i>S. pullorum-gallinarum</i>
Тканевый	0	0
Дигазол	0	0
Ампициллин	6,25—12,5	1,6—3,12
Ампициллин+тканевый препарат	3,12—6,25	1,6—3,12
Ампициллин+дигазол	6,25—12,5	0,8—1,6
Ампициллин+дигазол+тканевый препарат	3,12—6,25	0,8—1,6

11. Влияние дигазола и тканевого препарата на эффективность ампициллина при колибактериозе и пуллорозе-тифе куриных эмбрионов

Препарат	Дозы антибиотика, мг/кг, и коэффициент терапевтической эффективности, %						
	заражение сальмонеллами			заражение <i>E. coli</i>			
	12,5	25	50	12,5	25	50	
Тканевый	0	0	0	0	0	0	0
Дигазол	0	0	0	0	0	0	0
Ампициллин	78	93	100	0	20	40	
Ампициллин+тканевый препарат	75	94	100	30	90	95	
Ампициллин+дигазол	77	98	100	27	80	90	
Ампициллин+тканевый препарат и дигазол	78	98	100	27	95	97	

териозе цыплят установили, что они так же, как и на куриных эмбрионах, усиливали эффективность антибиотика. Препараты ингаляировали в следующих дозах: ампициллин — 250 мг, дигазол — 25 мг и тканевый препарат 5 мл/м<sup>3</sup> (табл. 12).

Данные таблицы 12 показывают, что аэрозоли ампициллина в сочетании с дигазолом и тканевым препаратом оказывают лучшее профилактическое действие при колибактериозе и пуллорозе-тифе цыплят, чем аэрозоли одного антибиотика. Аэрозоли дигазола и тканевого

препарата повышали устойчивость цыплят к заражению возбудителями колибактериоза и пуллорозе-тифа птиц, особенно при заражении птиц на седьмые сутки после ингаляции препаратов.

Таким образом, дигазол и тканевый препарат увеличивают профилактическую эффективность аэрозолей ампициллина при экспериментальном колибактериозе и пуллорозе-тифе птиц и могут оказаться весьма перспективными в общей системе мер борьбы с этими болезнями.

Ряд исследователей отмечают значение протеолитических ферментов как средств, повышающих эффективность антимикробной терапии. Как сообщают Г. Я. Кивман, И. Я. Гейтман (1975), И. Я. Гейтман, Г. Я. Кивман (1976) и др., поиск лекарственных средств, увеличивающих проникновение антибиотиков в малодоступные для них участки организма, привел к изучению влияния протеолитических ферментов, обладающих противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и муколитическим свойствами на фармакокинетику

## 12. Влияние дигазола и тканевого препарата на эффективность аэрозолей ампициллина при колибактериозе и пуллорозе-тифе цыплят

Препарат и наименование группы	Колибактериоз				Пуллороз-тиф			
	число цыплят в группе	заболело	пало	% сохранности	число цыплят в группе	заболело	пало	% сохранности
Препарат и наименование группы								

### Заражение через 3 ч после ингаляции препаратов

Тканевый препарат + +дигазол	20	15	13	35	20	18	11	45
Ампициллин	20	8	6	70	20	6	2	90
Ампициллин + тканевый препарат + дигазол	20	8	4	80	20	4	1	95
Зараженный контроль	20	18	15	25	20	18	16	20

### Заражение через 7 суток после ингаляции препаратов

Тканевый препарат	20	10	6	60	20	12	7	65
Ампициллин	20	18	15	25	20	16	14	30
Ампициллин + тканевый препарат + дигазол	20	10	6	60	20	10	6	70
Зараженный контроль	20	18	15	25	20	16	15	25

антибиотиков в организме. Было установлено, что протеолитические ферменты при совместном применении с антибиотиками в большинстве случаев повышали концентрацию последних в органах и тканях и, следовательно, увеличивали антимикробный эффект. Кроме того, совместному применению антибиотиков с протеолитическими ферментами способствовал и тот факт, что ферменты очищают раны от некротических масс, гнойных пленок и кровяных сгустков и создают благоприятные условия для быстрейшего заживления ран различной этиологии.

По нашим данным, протеолитические ферменты в определенной степени повышают эффективность аэрозолей этакридина лактата при колибактериозе птиц.

Первую серию опытов провели, используя сублетальную, заражающую дозу кишечной палочки. Три группы 1½-месячных цыплят породы белый леггорн старкросс-288 ВАС по 10 голов в каждой заразили подкожно. Первую группу птиц через час после заражения обработали аэрозолем этакридина лактата в дозе 500 мг/м<sup>3</sup>, вторую — аэрозолем этакридина лактата в той же дозе + трипсин в дозе 250 мг/м<sup>3</sup>, третья группа цыплят служила зараженным, а четвертая — чистым контролем. Экспозиция аэрозольной терапии составляла 50 мин. За птицей наблюдали две недели, учитывали общее состояние, увеличение массы тела и патологоанатомические изменения.

Цыплята третьей группы в течение 3—4-х первых дней не поедали корм, были малоподвижны. Среди цыплят второй группы заболело два, а среди цыплят первой группы — четыре. Соответственно у цыплят третьей группы (зараженный контроль) масса тела увеличивалась в среднем на 5 г, у цыплят второй группы (аэрозоль этакридина лактата и трипсина) — на 6,8, у цыплят первой группы (аэрозоль этакридина лактата) — на 6,1 г. В группе чистого контроля она возрастала на 7 г ( $p < 0,05$ ). Характерную патологоанатомическую картину для колибактериоза (аэросаккулиты и перикардиты) наблюдали у всех цыплят зараженного контроля, у трех цыплят второй группы (слабо выражено) и у шести цыплят первой группы (слабо выражено).

Вторую серию опытов провели на цыплятах 2-месячного возраста той же породы, используя летальную за-

раждающую дозу возбудителя и применяя для ингаляций после заражения аэрозоль этакридина лактата в дозе 500 мг/м<sup>3</sup>, аэрозоль этакридина лактата в сочетании с пепсином по 500 мг/м<sup>3</sup> и аэрозоль одного пепсина в дозе 500 мг/м<sup>3</sup>. В каждой группе было по 10 цыплят.

В течение первых четырех дней в группе зараженного контроля пало 8 цыплят, в группах цыплят, подвергавшихся лечению, — только по 2 цыпленка. Хотя по сохранности в обеих группах леченных цыплят были получены одинаковые результаты, в группах, обработанных аэрозолем этакридина лактата в сочетании с пепсином, на вскрытии было меньше тушек с патологоанатомической картиной колибактериоза. Среднесуточное увеличение массы тела было на 1,3 г выше и соответствовало таковому в группе чистого контроля. В группе обработанных только аэрозолем пепсина пало 8 цыплят, как и в группе зараженного контроля.

Таким образом, протеолитические ферменты, сами по себе не оказывая лечебного эффекта при колибактериозе птиц, повышают эффективность аэрозолей этакридина лактата. Следовательно, протеолитические ферменты усиливают антимикробный эффект не только антибиотиков, но и других антимикробных препаратов, в частности этакридина лактата.

Не менее интересны сообщения о том, что протеолитические ферменты могут уменьшать резистентность бактерий к антибиотикам и тем самым способствовать усилению бактериальной активности последних. Так, Е. Н. Меломан и др. (1975), изучая антимикробное действие мономицина с химотрипсином в отношении стафилококка и кишечной палочки, установили, что в отдельных опытах удавалось снизить МПК антибиотика в несколько раз. Почти аналогичные результаты получили И. К. Лагерт и др. (1975). При изучении чувствительности патогенных штаммов, подвергшихся воздействию гигролитина, к неомицину отмечали уменьшение МПК в 2—8 раз для стафилококков и в 2—4 раза для кишечной палочки. И. Я. Гейтман и Б. Е. Кардаш (1979), изучая механизм влияния протеолитических ферментов на фармакокинетику антибиотиков, на примере трипсина и пенициллина выяснили, что фермент повышает концентрацию антибиотика за счет гемокоагуляционного эффекта (падение уровня фибриногена в плазме, застойных явлений в печени и др.).

По данным И. И. Белоусова и др. (1973), уровень биомассы культуры *Ps. aeruginosa*, выращенной на среде, содержащей стрептомицин и различные фракции гистонов, или культуры *E. coli*, выращенной на среде с добавлением тетрациклина и протамина, оказался на 60—80 % ниже, чем в случае воздействия на культуры только одних антибиотиков. Одни протамины и гистоны, взятые в используемых количествах, практически не подавляли рост бактерий.

В. М. Разбицкий и А. А. Мурый (1977) установили, что хлорид кобальта значительно повышал активность некоторых сульфаниламидов и антибиотиков в отношении кишечной палочки. Так, без хлорида кобальта сульфапиридазин задерживал рост кишечной палочки в концентрации 17,8 мкг/мл и выше. При сочетанном применении сульфаниламида и хлористого кобальта в концентрациях от 0,0035 до 1,78 мкг/мл сульфапиридазин задерживал рост микроорганизмов в концентрации 8,9 мкг/мл. И далее, хлорид кобальта в концентрации 3,5 мкг/мл в сочетании с левомицетином во всех случаях давал бактериостатический эффект на 30—50 % выше по сравнению с действием одного антибиотика.

Из изложенного явствует, что применение антимикробных средств в сочетании с биостимуляторами дает лучший эффект, чем применение одних химиопрепараторов. Не случайно стали выпускать такие комбинированные препараты. Например, в состав антибактериального препарата эмгал входит 110,0 диметридазола, 25,0 хлортетрациклина и 65,0 фуразолидона. Рекомендуется этот препарат при ряде инфекционных болезней свиней, телят и птиц, в частности, хорошо зарекомендовал себя при респираторных болезнях птиц. Доза эмгала — 1 кг на 1 т корма в течение 10 дней.

**Способ применения антимикробных средств.** Эффективность препарата во многом зависит и от способа введения. Вполне понятно, что при желудочно-кишечных инфекциях наиболее приемлемым является оральное применение лечебных средств, тогда как при респираторных болезнях — ингаляционное. Это объясняется тем, что лечебно-профилактический эффект зависит от концентрации препарата, способной подавить патогенный агент в пораженном органе.

Установлено, что наиболее высокие концентрации антибиотиков в органах дыхания животных и птиц регист-

рируются при их ингаляционном применении. В свою очередь, при оральном введении антимикробных средств наивысшие концентрации регистрируются в просвете кишечника, печени, желчи. При внутримышечном введении препаратов они быстро всасываются в кровь и разносятся почти во все органы и ткани. Однако сам по себе данный способ введения лекарственных средств в современном промышленном птицеводстве применяется сравнительно редко.

## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БАКТЕРИИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Как уже сообщалось, эффективность антибиотикотерапии в основном зависит от чувствительности возбудителя болезни к примененному препарату. В то же время микроорганизмы могут приобретать резистентность (устойчивость) практически к любому антимикробному препарату.

Под резистентностью микроорганизмов принято понимать отсутствие или же утрату (временную или постоянную) первоначальной чувствительности к действию антимикробных средств.

Степень развития устойчивости зависит от свойства препарата и вида возбудителя. С. М. Навашин и М. П. Фомина (1970), как и многие другие исследователи, различают два типа развития устойчивости: 1) «стрептомициновый», при котором быстро нарастает устойчивость уже после однократного контакта с антибиотиком (характерен для стрептомицина, эритромицина, олеандомицина, новобиоцина, линкомицина, фуридина и др.); 2) «пенициллиновый», при котором наблюдается медленное, ступенеобразное развитие устойчивости. К этой группе принадлежит большинство используемых в клинике антибиотиков: пенициллин, левомицетин, бацитрацин, полимиксин, циклосерин, противогрибные антибиотики. Постепенно, ступенеобразно нарастает резистентность к тетрациклином, канамицину, неомицину, мономицину, виомицину, цефалоспорину.

В свою очередь, устойчивость у разных видов микроорганизмов к одним и тем же препаратам развивается с различной скоростью. Стафилококки, шигеллы, эширихии, туберкулезные палочки крайне быстро приобретают лекарственную устойчивость как в эксперименте, так и

на практике. Замечено, что у стрептококков и брюшно-тифозных палочек существенного нарастания лекарственной устойчивости в клинике не наблюдается, несмотря на многолетнее применение антибиотиков при лечении заболеваний, вызываемых этими возбудителями. При этом развитие устойчивости в эксперименте у последних микроорганизмов может происходить иногда с такой же скоростью, как и у стафилококков, шигелл и др.

В настоящее время природа лекарственной устойчивости рассматривается в генетическом аспекте, а механизм ее проявления — на биохимическом уровне.

По данным E. Gale и др. (1972), устойчивость микроорганизмов на биохимическом уровне обеспечивают следующие факторы.

1. *Модификация фермента-мишени* в клетке таким образом, что он становится нечувствительным к ингибитору, но при этом сохраняет способность осуществлять свою нормальную физиологическую функцию.

Большая часть мишней в микробных клетках представляет собой ферменты и чаще всего ингибиторы взаимодействуют с их активным центром. В этих случаях выражена конкуренция между ингибитором и нормальным субстратом. И для того чтобы смогло проявиться действие ингибитора на рост клетки, средство ингибитора к активному центру должно быть значительно выше, чем средство субстрата. Типичным примером препаратов такого действия являются сульфаниламиды. Большая часть сульфаниламидов имеет большее средство к синтетазе тетрагидроптериновой кислоты, чем нормальный субстрат — *n*-аминобензойная кислота; в присутствии эквимолярных количеств этих двух веществ в клетке нарушается биосинтез фолиевой кислоты. В этом случае устойчивость может возникать относительно просто. Мутации гена синтетазы могут приводить к образованию модифицированного фермента, имеющего меньшее средство к сульфаниламиду, чем к *n*-аминобензойной кислоте.

2. *Снижение физиологической роли мишени*. Для генетики микроорганизмов вполне обычен тот факт, что определенные мутации, ингибирующие рост, можно как бы обойти, добавив к питательной среде продукт инактивированного биосинтетического пути. Аналогично этому химическое подавление определенных ферментов бактериальной клетки можно обойти добавлением продукта

та, ингибируемого клеткой. Истинный эффект в обоих случаях — снижение физиологической потребности в ингибируемом процессе.

3. *Предотвращение доступа ингибитора к мишени.* Этот тип устойчивости часто неточно определяют как «обеспечение барьера проницаемости в отношении антибиотика». Авторы утверждают, что наивно было бы думать, что появляется добавочный молекулярный слой на мемbrane или внутри мембраны, способный предотвратить достижение ингибитором мишени. Например, бактерии, устойчивые к тетрациклину, не могут накапливать антибиотик, но они не становятся непроницаемыми. Устойчивые клетки также хорошо поглощают тетрациклин, как и чувствительные штаммы, но они не способны останавливать его выход наружу, когда внутриклеточные концентрации начинают повышаться, поэтому внутриклеточные концентрации никогда не достигают ингибиторных значений.

4. *Устойчивость за счет инактивации.* Многие группы бактерий вырабатывают ферменты, специфически инактивирующие антибиотики. Такие ферменты действуют двумя главными способами: они либо разрушают антибиотик, расщепляя одну или несколько ковалентных связей в его молекуле, либо химически замещают ключевые функциональные группы, делая антибиотик неактивным.

В настоящее время уже стало ясно, что лекарственная устойчивость бактерий определяется прежде всего природой комплекса детерминантов, включенного в геном микробной клетки (и определяющего поведение популяции в целом): в него могут входить как хромосомные гены, так и внекромосомные детерминанты, контролирующие резистентность того же типа или представляющие набор нескольких типов резистентности (Д. Г. Кудлай и др., 1972), т. е. гены, определяющие устойчивость к антибиотикам, либо являются частью бактериальной хромосомы, либо расположены на внекромосомных элементах бактерий — плазмidaх (G. Walstenholme, M. O'Connog, 1969). Хромосомы и плазмиды представляют собой репликоны, т. е. самореплицирующиеся генетические единицы, способные к независимому существованию в бактериальной клетке (F. Jacob и др., 1963). По мере того как клетка растет и делится, эти элементы реплицируются до тех пор, пока ко времени деления

клетки не образуются две копии каждого репликона, которые могут распределяться в дочерние клетки.

Хромосома в 50—100 раз крупнее плазмиды и она может нести большее количество генетической информации, практически вся информация для осуществления необходимых функций клетки (деление клетки, синтез белка и др.) переносится хромосомой (A. Taylor, 1970). Плазмиды часто несут генетические детерминанты, известные под названием «добавочных», т. е. необязательных в том смысле, что эти гены могут быть утеряны, но при этом клетка может и не терять способность растить и делиться.

Распределение генов, определяющих различные типы устойчивости к антибиотикам, по сообщению E. Gale и др. (1972), между хромосомами и плазмидами до некоторой степени отражает лежащие в основе устойчивости биохимические механизмы. Например, мутации, обеспечивающие устойчивость к сульфаниламидам у пневмококков, имеют хромосомную локализацию, поскольку они модифицируют активный центр синтетазы тетрагидроптериновой кислоты и, следовательно, квартирятся в структурном гене этого фермента на хромосоме (R. Hotchkiss, A. Evans, 1960). В то же время бактерии, выделенные из районов, в которых широко используются антибиотики, как правило, содержат детерминанты устойчивости на внехромосомных элементах (G. Wolstenholme, M. O'Connog, 1969). Локализация гена устойчивости в хромосоме или плазмиде обычно мало влияет на проявление признака как такового и, следовательно, на устойчивость клетки. Однако, как отмечают большинство исследователей, внехромосомная локализация генов устойчивости встречается чаще и имеет большое значение особенно в передаче этих генов, так как плазмиды хорошо приспособлены к облегченному переносу: во-первых, они представляют собой репликоны, поэтому способны обеспечивать собственное сохранение и выражение в «чужой» протоплазме; во-вторых, имеют подходящий размер для переноса из клетки в клетку.

Известно, что генетический перенос между клетками бактерий происходит в результате трех процессов: трансдукции, конъюгации и трансформации. В первом случае ДНК переходит от клетки к клетке с помощью бактериофага, играющего роль переносчика, тогда как во втором случае две клетки спариваются и ДНК пе-

переходит в одном направлении. При трансформации «разделяя» ДНК переходит из клетки в клетку через окружающую среду.

Вот как в общих чертах рассматривается концепция возникновения устойчивости у микроорганизмов к antimикробным препаратам и перенос ее между клетками. По всей вероятности, биохимический механизм возникновения устойчивости несколько сложнее и включает в себя и другие, еще не известные науке вариации, тем не менее знание изложенных биохимических факторов устойчивости позволяет уже сейчас научно обоснованно решать вопросы предупреждения, возникновения и искусственного подавления лекарственной устойчивости. Эти вопросы в настоящее время включают в себя выпуск новых antimикробных препаратов и изыскание специальных биологически активных веществ, снижающих и предупреждающих резистентность. Можно отметить три направления в борьбе с резистентностью микроорганизмов:

- 1) предотвращение появления хромосомных мутаций, приводящих к лекарственной устойчивости;
- 2) предупреждение распространения устойчивости плазмидной природы;
- 3) возвращение резистентной микрофлоры к первоначальному уровню чувствительности.

Достигается это различными путями и приемами. Остановимся на некоторых из них.

**Направленный синтез новых антибиотиков.** Это синтез новых антибиотиков с заранее определенными свойствами, позволяющими исключать один или несколько биохимических факторов резистентности. Так, в результате изучения инактивирующего хлорамфеникол-фермента стало возможным получить синтетические производные хлорамфеникола, нечувствительные к действию хлорамфениколацетилтрансферазы (М. Сопо и др., 1969). В этом направлении интересные данные приводят S. Umezawa и др. (1971) по изучению antimикробной активности аналога канамицина А — 3'-дезокси-канамицина (табл. 13).

Данные таблицы 13 наглядно показывают, что аналог канамицина, не имея преимущества перед исходным антибиотиком в опытах с канамицинчувствительными организмами, оказался в десятки раз активнее по отношению к устойчивым микроорганизмам.

13. Антимикробная активность канамицина и 3'-дезоксиканамицина (по S. Umezawa и др., 1971)

Тест-объект	Минимальная подавляющая рост концентрация	
	канамицин	3'-дезоксиканамицин
St. aureus FDA по 20 ЭР	1,56	1,56
E. coli N9 NI	1,56	3,12
E. coli 12 ML 1629	>50	3,12
E. coli 12 ML 1630	>50	3,12
Ps. aeruginosa A3	50	3,12
Pz. rettgeri GN 301	6,25	12,5

**Использование при антибиотикотерапии специфических ингибиторов — ферментов, расщепляющих антибиотики.** В настоящее время широко проводятся исследования по изучению возможности совместного использования с антибиотиками специфических ингибиторов — микробных ферментов, расщепляющих антибиотики. Подобного рода исследования стали возможны благодаря развитию точных методов биохимии и молекулярной биологии, с помощью которых удалось выделить и изучить группу ферментов, инактивирующих антибиотики, аминогликозиды и хлорамфеникол.

Например, при использовании хлорамфеникола и основных трифенилметановых красителей наблюдается синергизм в проявлении антимикробного действия для E. coli = 25. Рост этого штамма слабо подавлялся хлорамфениколом (до 100 мкг/мл) и красителями (2—5 мкг/мл). При совместном применении хлорамфеникола (600 мкг/мл) и кристаллического фиолетового (2 мкг/мл) наблюдалось полное подавление роста в течение 8 ч. Для чувствительного штамма E. coli синергизма не наблюдалось. АТФ и АДФ также подавляют хлорамфениколацетилтрансферазу (фермент, катализирующий инактивацию хлорамфеникола). А. С. Демина (1973), Н. С. Грязнова и др. (1974), Н. И. Соловьева и др. (1974) указывают на то, что поиск веществ, ингибирующих ферменты, расщепляющие антибиотики, — весьма перспективное направление в снижении резистентности у патогенной микрофлоры.

**Поверхностно-активные вещества** — большая группа соединений, которые, в свою очередь, делятся на ани-

онные (жирные кислоты, их соли — мыла; алкилсульфаты — соли додецил- и лаурилсульфата; арилсульфаты и др.) и катионные (амины; четвертичные соли аммония и др.). Особенно широко для снижения резистентности у бактерий используется додецилсульфат натрия (ДСН).

В лаборатории аэрозолей ВНИВИП А. Ф. Хлопина и др. (1977) изучили возможность предотвращения образования и снятия резистентности у устойчивых к неомицину штаммов *S. pullorum-gallinagum* с различной (хромосомной и плазмидной) природой устойчивости, использовав для этой цели ДСН.

Для установления способности ДСН замедлять выработку резистентности у возбудителя пуллороза к неомицину ДСН в дозах 2,5 и 25 додецилсульфат натрия в дозах 2,5 и 25 мкг/мл добавляли в инкубационную среду одновременно с возрастающей концентрацией антибиотика. Выяснили, что ДСН в концентрации 2,5 мкг/мл практически не препятствует образованию устойчивых вариантов (как в контроле, так и в опыте резистентность сальмонелл к девятому пассажу повысилась с 2 до 200 ЕД/мл), тогда как в концентрации 25 мкг/мл ДСН несколько замедляет выработку устойчивости (резистентность в 200 ЕД/мл неомицина образовалась к 12—13-му пассажу). При снятии резистентности оптимальной оказалась концентрация ДСН, равная 200 мкг/мл. В этой концентрации ДСН, примененный вместе с неомицином, усиливал антимикробный эффект антибиотика и штаммы вновь оказывались чувствительными (0,8—2,0 ЕД/мл) к неомицину.

Все это говорит о перспективности использования поверхностно-активного вещества для замедления и снятия лекарственной устойчивости у бактерий.

**Этакридина лактат и ионное серебро.** Акридиновые красители сравнительно давно используются для снятия внехромосомной резистентности у микробов. Этот феномен, как указывают А. Г. Кудлай и др. (1972), обозначаемый термином «элиминация», связанный с утратой генетических детерминантов, в том числе плазмид, используется как одно из доказательств их внехромосомной локализации. При элиминации происходит необратимая потеря генетических элементов, локализованных вне хромосомы. Механизмы, лежащие в основе элиминирующего действия акридиновых красителей, во мно-

гом остаются нерасшифрованными, однако методами генетического анализа четко показано, что при действии акридинов на бактерии, обладающие плазмидной резистентностью к антибиотикам, происходит полное подавление генетических и физиологических функций ее детерминантов.

В то же время с помощью этакридина лактата нам удалось замедлить выработку устойчивости хромосомного типа у возбудителя пуллороза-тифа к ампициллину (В. Д. Соколов и Г. Е. Афанасьев, 1979). Было установлено, что ампициллин и этакридина лактат обладают синергидным действием на *S. gallinagum-pullorum*, и при пассажировании сальмонелл в средах с возрастающей концентрацией антибиотика устойчивость их при сочетанном применении препаратов повышалась в 2—3 раза медленнее, чем к одному ампициллину или этакридину лактату.

Аналогичные данные были получены нами и при сочетанном применении неомицина или олеморфоциклина с ионным серебром. И в данном случае устойчивость у сальмонелл и кишечной палочки к антибиотику, применяемому в сочетании с ионным серебром, возрастает в 2—3 раза медленнее (В. Д. Соколов, Н. А. Соловьян, 1973).

Хотя многие из работ по изысканию средств, предупреждающих и снимающих лекарственную устойчивость у микроорганизмов и повышающих активность антимикробных препаратов, не вышли пока еще за пределы лабораторий, тем не менее пути решения этой важной проблемы медицины и ветеринарии намечены.

В то же время такие сочетания препаратов, как антибиотики (неомицин, олеморфоциклин, ампициллин) и ионное серебро, ампициллин и этакридина лактат, обладающие ярко выраженным синергидным действием на сальмонеллы и *E. coli* и снижающие образование резистентности у микроорганизмов, уже сейчас применяются на птицефабриках страны. Эти препараты проверены на безвредность для организма птиц и отработаны оптимальные дозы, режимы и схемы их аэрозольного применения.

Говоря о повышении эффективности антимикробных средств и предупреждении резистентности у бактерий к ним, следует особо подчеркнуть роль ветеринар-

но-санитарных мероприятий, проводимых в птицехозяйствах, с целью профилактики инфекционных болезней птиц. Важным звеном в эпизоотической цепи многих инфекционных болезней является инкубаторий, а основным источником инфекции в инкубатории — инкубационные яйца. Вот почему дезинфекция инкубационных яиц стала неотъемлемым технологическим звеном при выводе молодняка птицы. Для дезинфекции инкубационных яиц используют различные химические средства (формальдегид, хлорную известь, молочную кислоту, катионат 2-Б) и физические методы (озонацию, ионизацию, лазер).

Вполне понятно, что чем тщательнее и надежнее будет проведена дезинфекция инкубационных яиц, тем менее инфицированный молодняк поступит в цеха выращивания. При такой ситуации возникновение инфекционных болезней среди птицы будет сведено до минимума. Если же они и возникнут, то их течение будет проходить в более легкой форме, а эффективность антимикробных средств значительно возрастет.

## ПЕРОРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Пероральный (оральный) способ применения лекарственных средств наиболее древний и уходит корнями в далекое прошлое, однако и до сих пор он не утратил своей актуальности. Введение лекарств через желудочно-кишечный тракт применяется при большинстве инфекционных болезней птиц и особенно бактериальной этиологии. В ветеринарной практике почти каждый антимикробный препарат, за исключением немногих, может быть применен перорально, большинство из этих средств используется для лечения и профилактики болезней птиц именно данным методом. Поэтому пероральный способ введения антимикробных препаратов в птицеводстве является основным.

Препараты, предназначенные для орального применения, должны обладать рядом требований, обеспечивающих наиболее эффективное их использование. Например, препараты не должны обладать резким запахом, горьким вкусом, не должны быть окислителями, чтобы не разрушать витамины корма. Кроме того, лекарственные средства, предназначенные для перораль-

ного применения, должны быть устойчивыми к воздействию желудочного сока и достаточно хорошо всасываться в желудочно-кишечном тракте. Как правило, подобные сведения изложены в фармакологической характеристике каждого препарата и должны непременно учитываться при терапии болезней птиц.

Пероральный метод применения антимикробных средств в птицеводстве наиболее простой. Препараты смешивают с кормом или водой и дают птице. Несмотря на довольно длительное применение данного метода в птицеводстве, трудно отдать преимущество воде или корму, в которые должны вносить препараты, так как в том и другом случае имеются положительные и отрицательные моменты. Однако, наверное, правильно будет считать, что с водой следует задавать препараты, растворимые в воде, а с кормом нерастворимые. Недостатком перорального метода применения препаратов считают то, что большая птица часто плохо поедает корм, а иногда и неохотно пьет воду, в которые добавлены лекарственные средства.

## ДОЗИРОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Для дозирования препаратов необходимо знать, сколько корма и воды птица потребляет за день (табл. 14).

### 14. Ежедневное потребление корма и воды птицей из расчета на одну голову

Возраст кур, недель	Куры мясных пород			Куры яичных пород		
	масса птицы, г	корм, г	вода, мл	масса птицы, г	корм, г	вода, мл
1	40—90	10	20	40—60	8	15—20
2	180	20	40	100	20	30
3	320	30	50	140	25	40
4	480	40	70	180	30	50
5	700	50	80	260	40	68
6	950	60	100	360	45	80
7	1200	70	110	450	55	90
8	1450	80	120	560	60	100
9	—	—	—	670	65	110
10	1950	85	140	770	70	120

Препараты следует дозировать на 1 кг массы птицы. Большинство антимикробных средств с лечебной целью назначают в дозах 40—50 мг/кг 4—5 дней подряд. При отдельных инфекциях (например, при пуллорозе-тифе) дозы антимикробных препаратов можно повышать до 70—100 мг/кг.

Профилактические дозы обычно в 1,5—2 раза меньше терапевтических.

Однако иногда трудно решить, с какой целью применять препарат — с лечебной или профилактической, так как в стаде имеется здоровая и больная птица. Поэтому целесообразно говорить о лечебно-профилактическом применении препаратов и брать их лечебные дозы.

За рубежом препараты, как правило, дозируют на тонну корма. Это делают для удобства специалистов, проводящих лечение, так как в конечном счете дозу можно пересчитать на 1 кг массы птицы. В таблице 15 даны примеры расчета дозы препарата для птиц яичных линий.

Вполне понятно, что прямо вводить в корм такие мизерные количества препарата невозможно. Наилучший эффект достигается при введении их в виде комплексных наборов, называемых премиксами. В премиксе содержатся препарат и наполнитель (отруби, шроты и др.). Обычно премиксы готовят из расчета добавки их в количестве 1 % к кормовой смеси или рациону.

#### 15. Количество препарата, которое необходимо добавить в корм или воду, чтобы птица получила дозу 50 мг на 1 кг массы птицы

Возраст птицы, недель	Масса, г	Корм, г	Вода, мл	Количество препарата, мг		
				на одну птицу	на 1 кг корма	на 1 л воды
1	50	10	17	2,5	250	150
2	100	20	30	5,0	250	170
3	150	25	40	7,5	300	185
4	175	30	50	8,75	290	155
5	250	40	68	12,5	310	185
6	350	45	80	17,5	390	220
7	450	55	90	22,5	400	250
8	550	60	100	27,5	460	275
9	675	65	110	33,75	520	305
10	775	70	120	38,75	550	325
13—14	1000	100	150	50,0	500	335

При изготовлении премиксов кустарным способом вначале отвешивают препарат, а затем одну десятую часть наполнителя. Компоненты тщательно перемешивают (в специальных смесителях), а затем постепенно путем постоянного перемешивания добавляют все количество наполнителя.

Препараты задают утром с первыми (уменьшенными) порциями воды или комбикорма.

Дозы тех или иных антимикробных препаратов указаны при описании отдельных болезней. Следует помнить, что антимикробные средства, например нитрофураны и некоторые антибиотики, могут отрицательно влиять на обмен витаминов. Поэтому в перерывах между применением антимикробных препаратов витамины дают в повышенных дозах.

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ ПРИ НЕКОТОРЫХ БОЛЕЗНЯХ

**Пуллороз-тиф.** Учитывая тот факт, что методами прижизненной диагностики не удается выявить всех инфицированных птиц, применение эффективных антимикробных препаратов с одновременным проведением ветеринарно-санитарных мероприятий до сих пор остается актуальным в борьбе с этой болезнью.

В птицеводстве вряд ли, пожалуй, найдется еще одна такая инфекционная болезнь, при лечении которой применялось и применяется столько лечебных средств, как при пуллорозе-тифе птиц. Тем не менее длительное время лекарственная терапия и профилактика пуллороза-тифа не давали должного эффекта, пока не стали применять сульфаниламиды, нитрофураны и антибиотики. Первым высокоеффективным средством при пуллорозе-тифе был признан фуразолидон. Многие авторы отметили лечебно-профилактические свойства этого препарата при назначении его в дозе 0,011 % и более по отношению к массе корма.

П. М. Сопиков (1953), О. Siegman (1956) установили лечебно-профилактический эффект от применения сульфаниламидных препаратов при экспериментальном пуллорозе-тифе.

Высокую антимикробную активность в отношении *S. gallinagum-pullorum* проявляют многие антибиотики и их сочетания, которые широко применяют в птице-

водческих хозяйствах с лечебно-профилактическими целями с первых дней выращивания цыплят.

Наши экспериментальные исследования показали, что наиболее оптимальная доза тетрациклических антибиотиков (на примере тетрациклина-основания) при пероральном применении птице — 40 мг/кг. В дозе 20 мг/кг антибиотик не создает стабильных бактериостатических концентраций, в частности в сыворотке крови (до 0,35 ЕД/мл), и циркулирует в органах и тканях 4—6 ч, тогда как в дозе 40 мг/кг препарат обнаруживается в организме 8—12 ч в значительно более высоких концентрациях (в сыворотке крови — до 0,68 ЕД/мл). У цыплят до 10-дневного возраста адсорбция антибиотика происходит быстрее, чем у кур и цыплят более старших возрастов, а концентрации его в органах и тканях выше, время циркуляции в организме продолжительнее. Антибиотик в дозе 40 мг/кг, примененный 3 дня подряд, профилактировал пероральное заражение цыплят возбудителем пуллорозе-типа (чувствительность штамма к препарату составляла 1,6—3,2 ЕД/мл).

Как и при любой другой инфекционной болезни, при пуллорозе-типе выделенные культуры возбудителя должны быть предварительно перед применением антибиотика проверены на чувствительность к нему.

По данным С. А. Артемьевой и др. (1974), канамицин, примененный перорально в дозе 20 мг/кг в течение восьми дней подряд, оказался весьма эффективным при пуллорозе-типе птиц.

Как сообщает М. В. Мосин (1976), при спонтанном пуллорозе-типе цыплят хорошее терапевтическое действие оказывает сульфамида (сульфаниламид пролонгированного типа действия) в дозе 200 мг/кг при однократном применении в сутки с кормом четыре дня подряд. Эффективным был и неомицин в дозе 10 000 ЕД/кг, задаваемый по той же схеме, а также сочетание сульфамида в дозе 100 мг/кг с неомицином в дозе 5000 ЕД/кг. Автор отмечает, что с целью более полного поступления препаратов в организм птиц половину их дозы необходимо давать с кормом, а другую половину — с питьевой водой. При этом, по мнению автора, суммарная доза увеличивается на 50 %.

Н. В. Шкарин (1976) проанализировал затраты на различные antimикробные средства, применяемые при пуллорозе-типе цыплят и индюшат, и окупаемость их.

С лечебно-профилактическими целями при пуллорозе-тифе цыплят назначали антибиотики дабиомицин, дитетрациклин (препараты пролонгированного типа действия), биомицин, окситетрациклин и левомицетин; при пуллорозе-тифе индюшат — дабиомицин, окситетрациклин и левомицетин в сочетании с фуразолидоном. Пролонгированные антибиотики в виде суспензии на тривитамине вводили молодняку птиц однократно в области верхней трети шеи в день вывода непосредственно в инкубатории из расчета 4000 ЕД на цыпленка и 6000 ЕД на индюшонка. Биомицин, окситетрациклин, левомицетин и фуразолидон применяли цыплятам с кормом в течение первых 10—15 дней в дозе 5 мг на голову. Автор установил высокую эффективность пролонгированных антибиотиков. Так, падеж от пуллороза-тифа индюшат, однократно обработанных антибиотиками, составил 0,6—0,8 % общего числа погибших, а при даче препаратов с кормом — 2,4—3,8 %, в то время как среди нелеченой птицы их было 12—13 %. Почти аналогичные результаты были получены и при испытании препаратов на цыплятах. На обработку 1000 цыплят пролонгированными антибиотиками затрачено 5 руб. 30 коп. — 5 руб. 84 коп., курс лечения биомицином стоит 22 руб. 50 коп., окситетрациклином — 22 руб. 50 коп. и левомицетином — 12 руб. 50 коп. Таким образом, применение пролонгированных антибиотиков по сравнению с обычными препаратами позволяет в 6—10 раз уменьшить их расход и добиться более высокого лечебно-профилактического эффекта.

Как указывали ряд авторов, благодаря применению химиотерапевтических средств в некоторых неблагополучных по пуллорозу-тифу хозяйствах сохранность молодняка птицы можно поддерживать на уровне 97—98 %.

По рекомендациям С. А. Артемьевой (1976), с целью лечения и профилактики пуллороза-тифа цыплятам с первого дня жизни в течение семи дней можно назначать препараты нитрофуранового ряда (фуразолидон, фурагин, фуридин) в сочетании с левомицетином: нитрофураны и левомицетин по 1,5 мг на голову в сутки (в утреннее кормление один препарат, в вечернее — другой). Высокий лечебно-профилактический эффект при этой болезни дает применение цыплятам с кормом энтеросептола из расчета 4 мг на голову в сутки, или

3 мг энтеросептола в сочетании с 3000 ЕД антибиотика тетрациклического ряда. Взрослым курам маточного стада после исследования ККРА на пуллороз-тиф и вывражек положительно реагирующих следует назначать нитрофураны в дозе 50 мг/кг в течение пяти дней и антибиотики в последующие пять дней.

В последнее время при пуллорозе-тифе цыплят был применен ампициллин из группы полусинтетических пенициллинов. Многие авторы отметили его высокую активность в отношении сальмонелл. По их данным, препарат оказался эффективнее всех существующих антибиотиков. Н. С. Марченко (1977) установила высокий лечебный эффект ампициллина при экспериментальном пуллорозе-тифе цыплят (подкожное заражение) от перорального применения 100—150 мг/кг препарата на протяжении шести дней подряд, если лечение начиналось не позднее чем через 3 ч после заражения (табл. 16).

**16. Лечебная эффективность антимикробных препаратов при экспериментальном пуллорозе-тифе цыплят (по Н. С. Марченко)**

Препарат	Доза, мг/кг	Срок лечения, суток	Число птиц	Результаты	
				пала	сохранность, %
Ампициллин	25—50	6	40	24	40
Ампициллин	100—150	6	110	2	98
Левомицетин	150	6	50	5	90
Неомицин	75	6	50	7	86
Фуразолидон	75	6	50	8	84
Полимиксин	100	6	50	28	44
Пенициллин	100	6	50	38	24
Зараженный контроль			60	60	0
Чистый контроль			60	0	100

Высокий лечебно-профилактический эффект ампициллина был подтвержден Н. С. Марченко при спонтанном течении пуллороза-тифа цыплят. Сохранность цыплят в группах, в которых применили этот антибиотик, составляла 94,5—97 %, тогда как в группах леченных левомицетином или фуразолидоном она составляла 90—96 % (в контроле — соответственно 69—88,6 %).

Автор делает вывод, что ампициллин не уступает по эффективности левомицетину, фуразолидону и другим

препаратам, широко применяемым при этой инфекции. Он обладает рядом преимуществ, прежде всего к ним относятся:

широкий спектр антимикробного действия;

низкая токсичность и отсутствие кумулятивных свойств позволяют в случае слабой чувствительности возбудителя увеличить дозу препарата в 2—3 раза без опасения нежелательных последствий;

хорошая поедаемость цыплятами мешанки с антибиотиком. Ампициллин улучшает рост и развитие молодняка, увеличивая прирост массы тела на 9—12 % по сравнению с контрольными группами. Тогда как, по данным М. В. Капитанаки и др. (1976), применение фуразолидона, левомицетина, неомицина с кормом заметно снижает аппетит и отрицательно влияет на темп роста цыплят;

хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта и кислотоустойчивость дают полное основание применять антибиотик птицам с кормом, не снижая активности препарата.

Многие исследователи рекомендуют комплексные меры борьбы с пуллорозом-тифом птиц: хорошие условия кормления и содержания цыплят и кур маточного стада; строжайшее соблюдение ветеринарно-санитарных правил, особенно при инкубации яиц; дезинфекция инкубационного яйца и птицеводческих помещений с одновременным применением антимикробных препаратов и диагностических исследований по ККРА.

С. А. Артемьева и др. (1972) сообщают о подобном комплексе мероприятий при оздоровлении одного госплемптицезавода. Для научно обоснованного применения антимикробных средств авторы определили чувствительность изолированных от птиц культур *S. gallinarum-pullorum*. В птичниках, где при очередном исследовании по ККРА были обнаружены положительно реагирующие на пуллороз-тиф куры, нереагирующей птице после удаления бактерионосителей давали фуразолидон с левомицетином по схеме: 5 дней — фуразолидон в дозе 40 мг/кг, 5 дней — левомицетин в дозе 50 мг/кг. Препараты назначали в течение десяти дней без перерыва с кормом в один прием во время утреннего кормления. Было отмечено, что при употреблении фуразолидона в течение двух дней у птиц резко снижался аппетит, поэтому в последующем дозу фуразолидона уменьшили

вдвое, заменив вторую часть антибиотиком (20 мг/кг фуразолидона и 25 мг/кг левомицетина).

Перед применением antimикробных препаратов помещения в присутствии птицы обрабатывали парами хлор-скипидара из расчета 2 г хлорной извести и 0,2 мл скипидара на 1 м<sup>3</sup> помещения, экспозиция 25—30 мин. Газацию повторяли через неделю.

Цыплятам с однодневного возраста в течение десяти дней применяли фуразолидон в сочетании с левомицетином одновременно из расчета 2 г фуразолидона и 2 г левомицетина в сутки на 1000 цыплят. Препараты давали с кормом — фуразолидон утром, а левомицетин вечером.

Было обращено серьезное внимание на подготовку и санацию инкубатория, помещений для содержания птицы и других подсобных помещений на территории хозяйства.

Все эти мероприятия позволили в течение сравнительно небольшого периода времени значительно снизить бактерионосительство кур родительского стада с 1,5—2 до 0,1—0,2 %.

Ф. С. Киржаев (1982) рекомендует назначать с кормом или водой цыплятам в первые пять дней жизни лекарственные препараты, хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта (левомицетин, мономицин, канамицин, тетрациклин, энтеросептол, ампициллин, полимиксин); затем — препараты фуранового ряда в сочетании с антибиотиками. Однако, как указывает автор, лекарственные препараты, даже самые эффективные, предотвращают лишь массовое клиническое проявление болезни и смертности среди цыплят, но не стерилизуют организм птиц от возбудителя. Поэтому назначение лекарственных препаратов взрослой птице с целью ликвидации бактерионосительства неэффективно.

**Колибактериоз.** Антибиотикотерапия колибактериоза птиц оправдана, так как снижает отход и улучшает экономические показатели птицефабрики, хотя и является дополнительным звеном в общем комплексе ветеринарно-санитарных мероприятий.

При возникновении в хозяйстве колибактериоза многие исследователи рекомендуют применять различные antimикробные средства: антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны. L. Hemsley (1963) в хозяйствах, не благополучных по колибактериозу, цыплятам для про-

17. Схемы применения лекарственных средств при колиперитоните уток (по С. А. Ларину и П. Ф. Яровому)

Схема	Препарат	Длительность курсов лечения и интервалы между ними, дней						
		первый курс	перерыв	второй курс	перерыв	третий курс	перерыв	четвертый курс

Применяется один из препаратов

Первая	Колимицин	4	2	3	2	3	—	—
	Фуразолидон	4	2	3	2	3	—	—
	Формалин	4	2	3	2	3	2	3
	Синтомицин	4	2	3	2	3	2	2

Формалин с одним из трех препаратов

Вторая	Колимицин	4	2	—	—	3	2	—
	Фуразолидон	4	2	—	—	3	2	—
	Синтомицин	4	2	—	—	3	2	—
	Формалин	—	—	3	2	—	—	3

Комплексное лечение тремя или четырьмя препаратами

Третья	Колимицин	4	4	—	—	—	—	—
	Фуразолидон	4	4	—	—	—	—	—
	Синтомицин	—	—	3	2	—	—	—
	Формалин	—	—	—	—	3	2	3

филактики болезни среди них назначал с питьевой водой в течение первых трех дней и повторно на 28-й день тилозин из расчета 100 г препарата на 200 л воды.

О. М. Леесмент (1966) получил удовлетворительные результаты при лечении колибактериоза фуразолидоном, который был применен из расчета 200—400 г на 1 т корма в течение 8—10 дней. Аналогичные результаты получили А. Г. Ахмедова (1968), Д. Савов (1968) и др.

С. А. Артемьева (1972) рекомендует применять больной птице левомицетин с фурацилином по схеме: 50 мг левомицетина на 1 кг живой массы в корм и фурацилин с питьевой водой в разведении 1 : 10 000 в течение семи дней. Препараты следует задавать утром.

В лаборатории колипаратифозных инфекций ВНИВИП получен высокий лечебно-профилактический эффект от применения при колибактериозе энтеросеп-

**18. Схема применения лекарственных веществ и витаминов цыплятам в возрасте от 1 до 60 дней в хозяйствах, неблагополучных по колибактериозу**

Возраст птиц, дней	Препарат, способ введения, доза
1	Неомицин или левомицетин в форме аэрозолей в выводном инкубаторе, из расчета 1 г/м <sup>3</sup> выводного шкафа; вторая обработка — в зале для сдачи и приемки цыплят (после их сортировки) в дозах по 0,5 г одного из препаратов
1—3	ПАБК, 0,5—1 мл на цыпленка перорально
4—6	Левомицетин, 30 мг/кг перорально
8—17	ПАБК, 1—1,5 мл на цыпленка перорально; витамины В <sub>1</sub> и В <sub>2</sub> , по 2,0 каждого на 1000 цыплят с комбикормом; тривитамин, из расчета 100 мл на 1500 цыплят
18—20	Фуразолидон, 5,0 и биомицин, 2,5 на 1000 цыплят с сухим комбикормом
21—26	ПАБК, 2—3 мл на цыпленка; витамины В <sub>1</sub> и В <sub>2</sub> , по 3,0 каждого на 1000 цыплят; тривитамин из расчета 100 мл на 1000 цыплят
27—29	Сульфаниламиды, по 5,0 на 1000 цыплят
30—33	Левомицетин, 30 мг/кг перорально
34—40	ПАБК, 3—4 мл на цыпленка, витамины В <sub>1</sub> и В <sub>2</sub> , по 3,0 каждого на 1000 цыплят; тривитамин, из расчета 100 мл на 1000 цыплят
41—43	Фуразолидон, 10,0 и биомицин, 5,0 на 1000 цыплят
44—46	Левомицетин, 30 мг/кг перорально
47—57	ПАБК, 4—5 мл на цыпленка, витамины В <sub>1</sub> и В <sub>2</sub> , по 3,0 каждого на 1000 цыплят; тривитамин, 100 мл на 1000 цыплят
58—60	Витамин А (аквитал или концентрат) по существующим нормам

толя. Препарат назначают в течение семи дней с кормом: суточным цыплятам — 4 мг на голову или в сочетании с окситетрациклином из расчета 3 мг энтеросептола и 3000 ЕД антибиотика в сутки; 30-дневным цыплятам — 10 мг на 1 кг живой массы; 60-дневному молодняку — 20 мг на 1 кг живой массы.

С. А. Ларин и П. Ф. Яровой (1968) для лечения и профилактики колиперитонита уток рекомендуют использовать колимицин, синтомицин, фуразолидон и формалин в дозах: колимицин — 10 000 ЕД, синтомицин — 20 мг, фуразолидон — 15—20 мг и формалин — 0,1 мл на 1 кг живой массы. Авторы разработали схемы применения антимикробных средств исходя из тяжести за-

болевания. В начальной стадии заболевания рекомендуется давать препараты по первой схеме, в хозяйствах же, где болезнь приняла форму эпизоотии, лечение проводят по второй и третьей схемам (табл. 17).

В лаборатории респираторного микоплазмоза ВНИВИП (В. Д. Соколов и О. В. Виноходов) была разработана схема применения лекарственных веществ и витаминов в хозяйствах, неблагополучных по колибактериозу и респираторному микоплазмозу. Схема оказалась высокоэффективной, особенно для племенных хозяйств (табл. 18).

F. Siecgo, F. Meier (1973) сообщили о высокой эффективности сульфахлорпиридазина при экспериментальном колибактериозе бройлеров. Препарат задавали перорально с кормом на протяжении 3 и 5 дней в дозах от 50 до 100 мг/кг и сравнивали с полимиксином, хлорамфениколом и фуразолидоном. Выяснилось, что сульфаниламид оказался в ряде случаев эффективнее других препаратов. При этом сохранность птиц в подопытных группах была одинаковой как при 3-дневном, так и при 5-дневном курсах лечения. Однако у цыплят, которых лечили в течение пяти дней, на вскрытии было значительно меньше обнаружено аэросаккулитов и других патологоанатомических изменений, характерных для колибактериоза. Сульфахлорпиридазин авторы испытали в чистом виде и в форме коммерческого препарата Cosumix, который обладал таким же лечебно-профилактическим эффектом. Применение Cosumix в практических условиях показало, что он обладал эффективностью даже тогда, когда выделялись культуры *E. coli*, устойчивые к тетрациклину, хиноину, фуразолидону. По мнению авторов, Cosumix может занять важное место в терапии и профилактике колиинфекции бройлеров. Авторы считают, что до тех пор, пока существуют факторы, благоприятные для возникновения и течения колиинфекции, и пока не получили развитие другие, более эффективные, методы профилактики колибактериоза, должен быть четко организован уход за птицей, должны соблюдаться правила зоогигиены и обязательно применяться химиотерапия и химиопрофилактика. В этой связи можно успешно использовать Cosumix.

Основным условием эффективности той или иной схемы при лечении инфекционных болезней является применение ее в комплексе с ветеринарно-санитарными и

зоотехническими мероприятиями и использование наиболее активных препаратов по отношению к возбудителю болезни. Поэтому выбор и назначение того или иного антимикробного препарата должно обязательно проводиться с учетом чувствительности *E. coli* к ним.

Длительное и бессистемное применение антимикробных препаратов для терапии и профилактики инфекционных болезней птиц постоянно ведет к образованию устойчивых форм патогенной микрофлоры.

Ф. С. Киржаев и др. (1970) сообщают, что в птицехозяйствах нашей страны широко распространены тетрациклиноустойчивые штаммы *E. coli* и *S. gallinagum-pullorum*, причем не отмечено существенного различия в чувствительности к одному из первых препаратов тетрациклического ряда — хлортетрациклину и сравнительно недавно применяемому в птицеводстве окситетрациклину. Среди изученных 80 культур *S. gallinagum-pullorum* и 275 культур *E. coli*, выделенных из патологического материала птиц из хозяйств различных зон страны, резистентными к хлортетрациклину и окситетрациклину оказалось соответственно 98,8 и 78,8 % сальмонелл и 91,6 и 88 % культур кишечной палочки. Подобное положение объясняется перекрестной (множественной) устойчивостью микроорганизмов.

По данным С. А. Артемьевой (1977), процент устойчивых к антибиотикам бактерий (434 штамма сальмонелл и кишечной палочки), выделенных от птиц, оказался следующим: пенициллин — 98,6, хлортетрациклин — 93,7, окситетрациклин — 80,2, тетрациклин — 91,2, стрептомицин — 85,5, эритромицин — 97,2, мономицин — 7,2, хлорамфеникол — 9,7.

Нашиими исследованиями (1969—1973) установлена устойчивость кишечной палочки, сальмонелл и микоплазм ко многим антибиотикам и в первую очередь к тетрациклинам.

Из приведенных данных видно, что определение чувствительности возбудителя болезни к антимикробным препаратам является необходимым условием их успешного применения.

По данным И. А. Рахманиной и др. (1977), эффективными при коли-инфекции являются антибиотики и препараты нитрофуранового ряда. Фуразолидон, фурагин применяют из расчета 50 мг на 1 кг корма. Левомицетин назначают птице один раз в сутки в течение

пяти дней из расчета 30 мг на 1 кг корма на прием с последующим интервалом 10—15 дней (за 3—4 ч до дачи препаратов птицу не кормят).

Лучший эффект при терапии колибактериоза достигается при чередовании применения антибиотиков и препаратов нитрофuranового ряда, а также при сочетании использования лекарственных веществ с одновременной дезинфекцией воздуха помещений в присутствии птиц (И. А. Рахманина, 1982).

**Респираторный микоплазмоз.** Для борьбы с респираторным микоплазмозом птиц применяют антимикробные препараты, действующие на микоплазмы. Если в отношении другой патогенной микрофлоры имеется достаточно широкий выбор антимикробных средств, то микоплазмы являются более устойчивыми и для их подавления необходимы специальные препараты. К таким препаратам относятся антибиотики-макролиды, в частности тилозин, фармазин, спирамицин и фрадизин. Кроме того, на микоплазмы действует и синтетическое производное тетрациклина — морфоциклин. Из перечисленных препаратов тилозин обладает наиболее выраженным антимикоплазмозным действием.

Опыты, проведенные во ВНИВИП, показали, что при использовании тилозина, фармазина, эритромицина и тетрациклина при экспериментальном респираторном микоплазмозе лучший лечебно-профилактический эффект был получен в группах цыплят, которым назначали тилозин. Препараты применяли с питьевой водой в дозах по 0,5 г/л на протяжении пяти дней после заражения. При этом в группах птиц, обработанных тилозином, реже обнаруживали патологоанатомические признаки, характерные для респираторного микоплазмоза (аэросаккулиты, перигепатиты), меньше цыплят положительно реагировало на микоплазмозный антиген, масса тела их увеличивалась быстрее. Если от применения тилозина и фармазина лечебно-профилактическая эффективность составляла 87—93 %, то от назначения эритромицина — 57, а тетрациклина — всего 28 %.

Ряд авторов рекомендуют применять при этой болезни антибиотики широкого спектра действия (биомицин, эритромицин, террамицин) из расчета 200—400 г на 1 т корма. Препараты дают 7—10 дней подряд через каждые три недели.

О. Гаврилова и др. (1982) испытывали при респираторном микоплазмозе отечественный препарат фрадизин — аналог тилозина. В производственных условиях его назначали из расчета на 1000 голов в дозах 2—3 г активного вещества в сутки для цыплят в возрасте 1—5 дней, 17 г — в возрасте 28—30 дней и 60—63 дня. Применение фрадизина способствовало значительному сокращению падежа цыплят от инфекционных болезней, включая респираторный микоплазмоз. Из 11 021 птицы, получившей антибиотик в возрасте 1—5 дней, пало 4,6 %, а из 2254 контрольных цыплят — 8,6 %. Почти такой же эффект наблюдался и среди птиц старших возрастов.

В 1982 г. во ВНИВИП испытывали импортный антимикоплазмозный препарат — спирамицин при экспериментальном и спонтанном респираторном микоплазмозе бройлеров. Оказалось, что в условиях эксперимента (цыплят заражали суточной культурой микоплазм) назначения этого препарата в дозе 400 г на 1 т на протяжении семи дней подряд, тилозина в дозе 0,5 г/л в течение трех дней подряд и фармазина в дозе 1,6 г/л воды на протяжении трех дней подряд профилактировало заражение цыплят возбудителем респираторного микоплазмоза (табл. 19).

**19. Лечебно-профилактическая эффективность тилозина, фармазина и спирамицина при экспериментальном респираторном микоплазмозе бройлеров**

Препарат	Заболело, %	Реагировало положительно, %	Наличие патолого-анатомических изменений, %	Живая масса к чистому контролю, %
Спирамицин	7	12	5	+3,5
Тилозин	2	3	0	+6,1
Фармазин	3	15	4	+5,5
Зараженный контроль	90	85	87	—30,5
Чистый контроль	0	0	0	100

Данные таблицы 19 показывают, что из трех препаратов наиболее сильным лечебно-профилактическим действием при респираторном микоплазмозе обладал тилозин (по отсутствию патологоанатомических изменений и более высокому увеличению живой массы).

Производственные испытания спирамицина в сравнительном аспекте с фармазином провели в бройлерном хозяйстве, неблагополучном по респираторному микоплазмозу. Спирамицин задавали бройлерам в дозах 200, 300 и 400 г на 1 т корма на протяжении семи дней, а фармазин в дозе 1,6 г на 1 л воды три дня подряд. Каждую дозу препарата проверили на птице, содержащейся в двух бройлерниках (60 тыс. голов). Таким образом, спирамицин был испытан на 180 тыс. бройлеров. Контролем служили 30 тыс. птиц, которым анти микоплазмозные препараты не давали. Убивали птиц в 56-дневном возрасте согласно технологии, принятой в хозяйстве. При этом выборочно (по 100 голов) исследовали сыворотки на наличие антител и проводили патологоанатомические исследования. Одновременно с этим учитывали общую сохранность птиц и прирост живой массы (табл. 20).

#### 20. Лечебно-профилактическая эффективность спирамицина при спонтанном респираторном микоплазмозе бройлеров

Препарат и доза на 1 т корма, г	Сохранность по отношению к контролю, %	Реагировало положительно, %	Наличие патолого-анатомических изменений	Живая масса по отношению к контролю, %
Спирамицин:				
200	+2,2	20	28	+3,5
300	+2,8	18	27	+3,8
400	+3,7	15	25	+6,7
Фармазин, 1,6 г/л воды 3 дня подряд	+3,2	20	24	+5,5
Контроль	100	75	48	100

Из данных таблицы 20 видно, что фармазин и спирамицин во всех дозах обладали лечебно-профилактическим эффектом при спонтанном респираторном микоплазмозе птиц. В группах бройлеров, которым задавали спирамицин и фармазин, наблюдалось увеличение сохранности птиц на 2,2—3,7 %, меньшее количество птиц положительно реагировало на микоплазмозный антиген (15—20 % по сравнению с 75 % в контроле) и у меньшего процента бройлеров были обнаружены патолого-анатомические изменения, характерные для респиратор-

ного микоплазмоза. У бройлеров подопытных групп наблюдалось увеличение прироста живой массы на 3,5—6,7 % по сравнению с контрольной птицей. Лучшие результаты по сохранности и привесам были получены в группах птиц, получавших спирамицин в дозе 400 г на 1 т корма на протяжении первых семи дней и фармазин в дозе 1,6 г на 1 л воды на протяжении первых трех дней.

Изложенное наглядно показывает, что применение антимикробных средств при респираторном микоплазмозе птиц снижает процент заболеваемости, уменьшает общий отход и отход непосредственно от респираторного микоплазмоза и увеличивает прирост живой массы птиц.

Г. А. Грошева (1982) рекомендует для терапии респираторного микоплазмоза птиц применять морфоциклин или олеморфоциклин в расчете на 1 кг массы в дозе 50—70 мг, стрептомицин — 200—250, левомицетин — 35—50, фурагин, фуразолидон — 40—60 мг, тилан — 0,5 г на 1 л воды в течение пяти суток. Интервалы между курсами лечения — 5—8 дней, при назначении тилана — 3 дня.

В мировой практике и у нас в борьбе с респираторным микоплазмозом птиц широко используют введение антибиотиков в инкубационные яйца. В этих целях применяют метод перепада температуры и давления (глубинный метод) или же препарат вводят шприцем непосредственно в яйцо (в пугу).

По рекомендации ВНИВИП (Г. Е. Афанасьева и др., 1982) глубинную обработку куриных яиц проводят на конвейере для их предварительной подготовки (облучение, мойка, дезинфекция, полоскание), переоборудованном из машин для мойки посуды, и в ванне, где яйца обрабатывают раствором антимикробного препарата под давлением (автоклав ЦОКП-1).

Перед поступлением в инкубаторий яйца дезинфицируют парами формальдегида по общепринятой методике, сортируют и подают на конвейер для предварительной подготовки. В начале конвейера яйца 3 мин облучают бактерицидными лампами, 2 мин обрабатывают дезинфицирующим раствором при температуре 38—40 °С и промывают водопроводной водой, предварительно обспложенной пятью бактерицидными лампами ПРК-10. До недавнего времени в качестве дезинфици-

рующего средства использовали диоцид, который оказался токсичным. Поэтому во ВНИВИП для этой цели были предложены хлоргексидин биглюконат и катионат 2-Б. Затем яйца складывают в лотки, которые устанавливают в кассету, вмещающую 2000 яиц. Чтобы при погружении кассеты в ванну яйца не травмировались, их укладывают в лотки свободно (зазоры между лотками меньше размера яйца). Кассету медленно погружают в ванну с 400 л 0,32 %-ного раствора фармазина, приготовленного на дистиллированной воде и нагретого до 26—28°C. Слой раствора над кассетой должен быть не менее 5 см.

Раствор с антимикробными препаратами проникает в яйца в результате перепада давления в камере. Режим обработки: на 5 мин снижают давление в камере на 0,4 атм, в течение 3 мин давление доводят до атмосферного, на 5 мин поднимают его на 0,4 атм, снова снижают давление до атмосферного. Вынимают кассету с яйцами из ванны, сушат их, окончательно сортируют и направляют на инкубацию.

Контрольные взвешивания до и после глубинной обработки показывают, что в яйца проникает по 0,2—0,6 мл лекарственного раствора при норме 0,1—0,2 мл.

Сравнительные данные глубинной обработки яиц при выращивании бройлеров и ремонтного молодняка на одной из птицефабрик приведены в таблице 21.

## 21. Результаты вывода и сохранности цыплят при глубинной обработке яиц

Показатели	Бройлеры		Ремонтный молодняк	
	из обработанных яиц	из необработанных яиц	из обработанных яиц	из необработанных яиц
Выводимость, %	70,3	74,9	70,5	74,9
Сохранность, %	94,0	92,8	94,9	90,4
Среднесуточное прибавление массы, г	22,7	20,6	23,6	19,6
Средняя живая масса, г	1463	1352	1368	1337

Данные таблицы 21 свидетельствуют о том, что глубинная обработка инкубационных яиц значительно влияет на конечный (основной) результат выращивания бройлеров — сохранность и прирост живой массы. Если выводимость цыплят из обработанных препаратами яиц

была несколько ниже, то этот отрицательный момент с лихвой окупался сохранностью бройлеров (больше на 1,2 %) и увеличением живой массы (на 111 г выше по сравнению с контрольной птицей).

Годовой экономический эффект от использования данного метода на птицефабрике составил около 800 тыс. руб.

В настоящее время во ВНИВИП проводится работа по повышению процента выводимости цыплят при глубинной обработке и использованию данного метода для профилактики пуллороза-тифа птиц.

**Пастереллез.** При возникновении пастереллеза на хозяйство накладывают ограничение, немедленно убивают всю больную и слабую птицу с последующим уничтожением или переработкой на мясокостную муку. Клинически здоровой птице неблагополучных птичников назначают медикаментозное лечение.

А. Н. Борисенкова (1982) рекомендует при пастереллезе птиц внутримышечно 3—4 дня подряд террамицин в виде 2 %-ного раствора в дозе 20 мг/кг живой массы; тетрациклин один раз в 3—4 дня в дозе 20—25 мг/кг корма, биомицин перорально по 50—100 мг/кг 1—2 раза в сутки 3—4 дня подряд, а также биовит, биовит-40 по 500—1000 мг, биовит-80 по 250—500 мг. Эти препараты применяют с лечебно-профилактической целью в течение 3—5 дней с кормом 2 раза в день с интервалом 8—10 ч. Левомицетин назначают с кормом из расчета 60—80 мг/кг в течение 4—5 дней; спектам «В», который растворяют в воде из расчета 1 г препарата на 1 л воды, дают вместо питья пять дней. Кроме антибиотиков, назначают сульфаниламидные препараты: сульфадимезин натрия однократно с кормом 3—4 дня подряд из расчета 0,1 г/кг, норсульфазол натрия 4—5 дней по 1 г/кг.

**Гемофилез.** По данным Г. А. Грошевой (1982), для лечения гемофилеза применяют сульфадимезин, сульфантрол в дозе 0,15—0,3 г/кг массы в течение 4—5 дней. При этой болезни эффективны и антибиотики широкого спектра действия. Хлортетрациклин назначают в дозе (с кормом) 20—40 мг/кг живой массы в течение 12—14 дней, террамицин с водой в дозе 5—6 мг/кг на протяжении 4—5 дней. В комбинации с антибиотиками 5—6 дней задают фуразолидон из расчета 0,04—0,06 % к суточному рациону корма.

**Вибриоз.** Цыплятам и курам, среди которых диагностирован вибриоз, две недели дают с комбикормом фуразолидон в дозе 200 г на 1 т корма. Одновременно с водой 5—7 дней дают неомицин в дозе 10 000 ЕД/кг живой массы.

\* \* \*

Многие авторы рекомендуют пероральное применение антимикробных средств при респираторном микоплазмозе, колибактериозе и пастереллезе усиливать действием препаратов, дезинфицирующих воздух помещания и санирующих дыхательные пути птиц (аэрозоли молочной кислоты, резорцина, триэтиленгликоля и др.).

Крупный специалист в области изучения и применения антимикробных средств при бактериальных и других инфекциях птиц П. Д. Евдокимов (1981) считает, что антибиотики являются наиболее эффективными химиопрепаратами при лечении и профилактике многих инфекционных болезней птиц. Однако воздействие их на микроорганизмы представляет собой лишь один из элементов действия лекарства на сложный инфекционный процесс, при котором ведущую роль играют специфические закономерности, свойственные макроорганизму.

При очень многих инфекционных болезнях животных большинство антибиотиков в лечебных дозах не убивает болезнестворные микробы, лишь задерживает их рост и развитие и ослабляет жизнедеятельность. Дальнейшее освобождение организма от микробов, которые были ослаблены антибиотиком, осуществляется непосредственно целым рядом защитных механизмов макроорганизма. Но предварительная роль антибиотиков велика. Они, подавляя процесс размножения микробов, ограничивают образование ими токсических продуктов, что создает наиболее благоприятные условия для усиления деятельности физиологических защитных механизмов организма животного.

В целях наиболее эффективного использования антибиотиков при лечении различных по этиологии болезней необходимо соблюдать следующее:

антибиотик должен обладать выраженным специфическим действием на возбудителя с учетом его чувствительности;

препарат следует назначать в определенно установленной и вполне достаточной дозе;

способ введения антибиотика в организм должен обеспечивать полное всасывание и проникновение его в патологический очаг;

антибиотик, поступивший в организм, должен в необходимой концентрации (количестве) длительно сохраняться в различных тканях или органах;

стремиться применять антибиотики как лечебные препараты на высоте развития патологического процесса;

для предупреждения образования феномена адаптации возбудителя болезни отдавать предпочтение комбинированному применению антибиотиков с другими антимикробными и биологически активными препаратами.

Для рациональной и высокоэффективной терапии необходимо соблюдать основные положения антибиотикотерапии; пренебрежение принципами классической химиотерапии не дает лечебного эффекта от применения антибиотиков и создает угрожающую ситуацию возникновения устойчивых вариантов микроорганизмов.

П. Д. Евдокимов подчеркивает, что применение антибиотиков с лечебными целями не ограничивает использования ряда вспомогательных средств, например витаминов, белковых и ферментных препаратов, биогенных стимуляторов, глобулинов и др. Комбинирование антибиотиков с другими средствами способствует получению более высокого лечебного эффекта.

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АЭРОЗОЛИ

Применение антимикробных, антивирусных, противогрибных препаратов и веществ, повышающих их активность, в форме аэрозолей при респираторных болезнях птиц значительно эффективнее других методов.

Обычные методы введения лекарственных веществ (энтеральный и парентеральный) не всегда оказывают достаточно эффективное воздействие при поражении дыхательных путей, так как препараты «доходят» до слизистой оболочки дыхательных путей и очагов поражения в них в недостаточном количестве. Преимущество же аэрозолей состоит в быстром проникновении и накапливании препаратов в терапевтических концентрациях в организме и, что особенно важно, в местах первичной

локализации возбудителя. При ингаляционном введении лекарственных средств на поверхности слизистой оболочки создаются высокие концентрации этих препаратов, достаточные для ликвидации инфекционного процесса.

Кроме того, лучший терапевтический эффект от применения аэрозолей антибиологических средств, чем при других методах введения, достигается благодаря тому, что химическая активность диспергированного вещества повышается за счет структуры дисперсной системы, обуславливающей плотное соприкосновение двух различных фаз на протяжении колоссальной поверхности, создающейся за счет броуновского движения частиц аэрозоля размером до 2 мкм и суммы поверхностей аэрозольных частиц.

Вещества, введенные в легкие и верхние дыхательные пути, действуют не только местно, но и на весь организм, так как всасывающая способность легких очень велика. Лекарственные препараты всасываются почти мгновенно в кровь и разносятся по всему организму. Быстрота резорбции ингаляемых веществ из легких обусловливается тем, что альвеолярная ткань имеет огромную поверхность и легко проницаема, особенно для веществ, находящихся в высокодисперсном, газообразном и парообразном состояниях. Благоприятствует всасыванию лекарств в альвеолах и малая скорость тока воздуха в них. Растворимость многих лекарственных веществ в альвеолах повышается за счет кислотности воздуха в них, в котором высока концентрация  $\text{CO}_2$ , влажности, доходящей до насыщения, и высокой температуры по сравнению с окружающей средой.

Особенно эффективно применение лекарственных средств в виде ингаляций во время вывода молодняка птицы, когда другие методы введения препаратов неприемлемы. В отличие от других способов введения лекарственных препаратов аэрозольный метод обеспечивает массовость и одномоментность обработок и значительно повышает производительность труда ветспециалистов.

На протяжении 15 лет во ВНИИП, ВНИИВС и МВА при разработке метода решены и постоянно совершенствуются три основные задачи:

1) разработаны теоретические основы подбора лекарственных препаратов для ингаляционного примене-

ния при бактериальных, вирусных, грибных и паразитарных болезнях птиц;

2) подобрана аэрозольная аппаратура, активные препараты и отработаны ингалируемые дозы. Разработаны оптимальные режимы и схемы ингаляционного применения наиболее эффективных средств при респираторном микоплазмозе (морфоциклин, олеморфоциклин, тилозин, фармазин), колибактериозе и пуллорозе-тифе (неомицин, ампициллин в сочетании с ионным серебром или продигиозаном и др.), инфекционном ларинготрахеите (препараты йода и др.), аспиргиллезе и кандидамикозе (полиеновые антибиотики и препараты йода) и спирохетозе птиц (морфоциклин, олеморфоциклин, фармазин и др.) в хозяйствах, неблагополучных по заболеваниям;

3) предложены тесты оценки безвредности ингалируемых препаратов для организма птиц.

## ПОНЯТИЕ ОБ АЭРОЗОЛЯХ, МЕТОДЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ

**Понятие об аэрозолях.** Аэрозолями называют аэродисперсные системы, в которых капельки жидкости или твердые частицы взвешены в газообразной среде. Аэрозоли, образованные путем дробления твердых или жидких тел с последующим переводом частиц воздушным потоком во взвешенное состояние, называют *дисперсионными*, а полученные при соединении отдельных молекул в результате химических реакций и объемной конденсации находящихся в воздухе пересыщенных паров — *конденсационными*.

Классификация аэродисперсных систем затруднена из-за множества показателей, тем не менее почти для всех аэрозолей, используемых во всех областях народного хозяйства, присущи два основных показателя: природа взвешенных частиц и их величина.

Еще в 1865 г. А. Гиршгорн пришел к выводу, что глубина прохождения ингалируемых веществ в дыхательные пути зависит от размера частиц. В дальнейшем это заключение было подтверждено экспериментально. Установлено, что глубина проникновения аэрозолей в легкие увеличивается с уменьшением размера частиц, однако процент задержки веществ в легких возрастает пропорционально размеру частиц. По данным Е. А. Вид-

горчика (1940), задержка аэрозолей в дыхательном тракте составляет: для частиц диаметром 5 мкм — 96 %, для частиц 0,5 мкм — 42 и для частиц диаметром 0,2 мкм — 21 %.

Теоретическими и экспериментальными исследованиями показано, что при использовании аэрозолей с диаметром частиц от 1 до 10 мкм последние осаждаются на поверхности всего дыхательного тракта. В том случае, когда аэрозоль состоит из более крупных частиц, подавляющее количество препарата задерживается в верхних дыхательных путях. Подобные аэрозоли относительно устойчивы и во внешней среде, так как они медленно оседают (частица величиной 1 мкм за 1 с проходит по вертикали 0,0035 см, частица размером 10 мкм — 3 см, тогда как частица размером 100 мкм — 30 см), что важно при экспонировании птиц в аэрозольном облаке.

Следовательно, величина частиц аэрозоля является одним из факторов, который определяет поступление препарата в органы дыхания. Кроме того, количество осевшего в органах дыхания и всосавшегося в кровь вещества зависит от длительности нахождения животного в аэрозольном облаке (экспозиция) и от содержания лекарственного препарата в 1 л аэрозоля (плотность аэрозоля), которое, в свою очередь, зависит от исходной концентрации вещества, взятого для распыления.

**Получение аэрозолей.** Для ингаляций чаще всего используют дисперсионные аэрозоли, получаемые при помощи механических генераторов, в которых жидкость распыляется потоком воздуха, а также за счет центробежной силы или ультразвука.

Существует несколько видов распылителей. Для лабораторных целей используют распылители конструкции И. И. Елкина и С. И. Эйдельштейна, создающие высокодисперсные аэрозоли (величина частиц до 5 мкм); для клинических целей (в медицине) — АИ-1 и «Аэрозоль-1», с помощью которых также можно получать высокодисперсные аэрозоли. Однако эти аппараты мало-производительны, расход жидкости не превышает 0,2—0,4 мл/мин. Для клинических целей в медицине применяют и камерные генераторы, имеющие производительность по жидкости до 10 мл/мин и работающие так-

же на принципе диспергирования жидкости сжатым воздухом.

В ветеринарии для дезинфекции помещений широко применяют пневматические распылители, в частности высокопроизводительные аэрозольные насадки (производительность по жидкости от 40 до 1100 мл/мин) типа ПВАН и ТАН (конструкция В. С. Ярных), позволяющие получать среднедисперсные аэрозоли с величиной частиц от 14 до 250 мкм. Эти распылители при уменьшении расхода жидкости можно использовать и для ингаляционной иммунизации и химиотерапии. Для терапии и вакцинации используют дисковые генераторы ДАГ-2 — центробежные распылители производительностью до 16 мл/мин и величиной частиц в основном до 10 мкм и струйные генераторы САГ-1 — пневматические распылители производительностью до 80 мл/мин и дисперсностью от 1 до 15—20 мкм. Оба аппарата разработаны во Всесоюзном научно-исследовательском институте ветеринарной вирусологии и микробиологии.

В последнее время уделяется внимание созданию более высокопроизводительных генераторов для получения ингаляционных аэрозолей.

Так, во ВНИИВС (В. С. Ярных и др., 1977) разработана конструкция пневматического аэрозольного распылителя сфокусированных струй жидкости (РССЖ) для генерирования аэрозолей антибиотиков, йодсодержащих, нитрофурановых, сульфаниламидных и других препаратов с целью лечебно-профилактических обработок животных и птиц при респираторных заболеваниях.

Генератор портативен, удобен в обращении, безопасен при высоких давлениях, стоек против химической коррозии, рассчитан на распыление больших объемов жидкости. Одним аппаратом из одной точки можно заполнить аэрозолем помещение объемом 1000—1500 м<sup>3</sup>. Благодаря поточной подаче аэрозоля достигается быстрое продвижение и равномерное распределение его по всему объему помещения. Аппарат технологичен: можно путем поворота сопел направлять аэрозоль в клетки или в межклеточное пространство, распылять с рук или в подвешенном состоянии.

Вместимость резервуара РССЖ составляет 5,7 л, длина аэрозольного факела — 2,5—3 м, дисперсность получаемого аэрозоля при режимах распыления по про-

изводительности: 100 мл/мин — 1—17 мкм, 200 мл/мин — 1—25 мкм.

При распылении препаратов давление воздуха в распылительной системе поддерживается в режиме 4,0—4,5 атм. Сейчас освоен серийный выпуск генератора. Работа с бактериальными и вирусными аэрозолями проводится в специальных герметических камерах.

По своему назначению и связанному с этим конструктивному решению, как указывает В. С. Ярных (1972), аэрозольные камеры можно разделить на два типа: 1) камеры для изучения возбудителей инфекционных болезней и 2) камеры для изучения аэрозолей непатогенных микроорганизмов.

Основными частями аэрозольных камер являются: собственно аэрозольная камера, распылитель для получения аэрозоля и устройство для обеззараживания выходящего из камеры воздуха.

Подобные камеры были смонтированы и во Всесоюзном научно-исследовательском ветеринарном институте птицеводства (ВНИВИП): герметичная — для заражения птиц и условно-герметичная — для работы с антимикробными препаратами. Позже А. М. Борок, В. Д. Соколов, Н. Д. Придыбайло и В. В. Шорников разработали и смонтировали аэрозольную установку с автоматическим регулированием заданных режимов.

Аэрозольная установка ВНИВИП предназначена для изучения распыленных биологических сред, лекарственных препаратов и их действия на живые организмы в условиях различных значений влажности, температуры, давления воздуха и концентрации аэрозоля. Она состоит из двух камер объемом по 0,9 м<sup>3</sup>, блока управления, аппаратуры искусственного климата, генераторов тумана и обеззараживателей.

Одна из камер герметична и имеет люк с крышкой из органического стекла, через который внутрь камеры помещают исследуемые материалы или животных. Вторая камера вспомогательного назначения оборудована как вытяжной шкаф с внешней вентиляцией.

Распыление препаратов в камерах осуществляется двумя генераторами аэрозоля типа «Электрозоль-1».

Установка имеет четыре самопищащих прибора с датчиками и два манометра для контроля и регулирования температуры, относительной влажности, давления воздуха и концентрации аэрозоля. Отбор проб воздуха из камер производится аспиратором и

бактериоуловителем Речменского. Для обеззараживания включаются бактерицидные лампы, электрокалорифер или распыляются дезинфицирующие составы.

Управление установкой ручное или автоматическое. Наиболее часто используется статический режим, при котором изучают состояние среды в камере в различные моменты, например непосредственно после распыления, через 15 и 30 мин после него, что позволяет выявить процессы седиментации частиц, изменение активности микроорганизмов, температуры и влажности воздуха.

### Техническая характеристика аэрозольной установки

Пределы регулирования параметров:

температура	10—45 °С
относительная влажность	30—90 %
давление	от —5 до —150 кг/м <sup>2</sup>
концентрация аэрозоля	20 г/м <sup>3</sup>
дисперсность аэрозоля	1—5 мкм
объем камер	0,9 м <sup>3</sup>
мощность нагревателя	1 кВт
габаритные размеры:	
камер, мм	1000×800×2200
блока управления	730×550×1850

Аэрозоль полностью изолирован от внешнего пространства. При необходимости небольшое его количество, примерно соответствующее объему воздуха, проходящего через форсунку от компрессора, отсасывается и выбрасывается через термический обеззараживатель в общую систему вентиляции. При этом давление в системе камеры поддерживается на уровне 5 кг/м<sup>2</sup>, что устраивает опасность выхода патогенных микроорганизмов или лекарственных веществ в окружающую среду.

Возможно использовать установки с непрерывной прокачкой аэрозоля через камеру, с сохранением неизменного состава тумана в камере в течение длительного времени, хотя это и связано с большим расходом распыляемых препаратов.

**Методы изучения свойств аэрозолей.** Наиболее важными признаками, определяющими свойства медикаментозных аэрозолей, являются счетная (частичная) и весовая концентрация и степень дисперсности. Эти свойства аэрозолей зависят от примененного распылителя и распыляемых веществ.

Методы определения концентрации и степени дисперсности аэрозолей подробно изложены в работах З. М. Южного (1958), В. С. Ярных (1962, 1972), В. М. Цетлина (1964), С. И. Эйдельштейна (1952) и др. Поэтому мы остановимся на этом вопросе очень кратко.

Для определения концентрации и степени дисперсности аэрозолей обычно пользуются методом микроскопического измерения на подложку частиц, выражая дис-

персность аэрозоля весовым медианным диаметром. Весовой медианный диаметр как бы разделяет все имеющиеся в аэрозоле капли на две равные по массе части. Одна часть состоит из капель меньшего размера, другая — из капель большого размера. Сущность этого метода состоит в следующем. На предметное стекло, покрытое 10 %-ным селиконом, осаждают аэрозольные частицы. Под микроскопом определяют диаметр не менее 400 частиц, вычисляют путем соответствующих расчетов массу частиц в каждом размерном классе, затем узнают общую кумулятивную массу частиц и кумулятивную массу каждого класса в процентах. Размерный класс — это условное распределение частиц на отдельные группы по размерам (например, от 0 до 5 мкм, от 5 до 10 мкм и т. д. до максимального диаметра). Полученные данные служат для построения графика, в котором на оси абсцисс откладывают значение кумулятивной массы в процентах в соответствии с размерными группами, а на оси ординат — значения диаметров частиц, и через полученные точки проводят плавную кривую. От точки, соответствующей 50 % кумулятивной массы, на оси абсцисс восстанавливают перпендикуляр до пересечения с кривой. От полученной точки, в свою очередь, восстанавливают перпендикуляр к оси ординат. Точка пересечения перпендикуляра с осью и будет выражать весовой медианный диаметр частиц (В. С. Ярных, 1972).

В связи с тем что при отборе проб аэрозоля на предметные стекла испарение капель может искажить их истинный размер, к раствору распыляемого препарата добавляют краску: генцианвиолет или фуксин в количестве до 0,1 % к раствору. При этом цветной след от капли после ее испарения соответствует истинному диаметру линзы.

Степень оседания аэрозолей определяют следующим образом: в камере или помещении в течение нескольких минут (обычно от 5 до 15) распыляют раствор препарата. Спустя 5, 30, 45, 60 мин ротаметром забирают 50 л воздуха и пропускают через аналитические фильтры АФА, которые затем взвешивают, и из полученного результата вычитывают массу чистого фильтра. Исследуя аэрозоли водных растворов антибиотиков, воду выпаривают. При использовании глицерина, эмульсии аквитала или других наполнителей предваритель-

но устанавливают массу их осадка без основного препарата.

Концентрацию аэрозоля вычисляют по формуле  $C = (C_2 - C_1) : v$ , где  $C_1$  и  $C_2$  — масса чистого фильтра и фильтра с осадком аэрозоля;  $v$  — объем отобранной пробы.

Как указывает А. А. Закомырдин (1972), добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ) в состав водных растворов химических препаратов облегчает процессы их диспергирования и значительно уменьшает скорость испарения аэрозольных частиц, так как последние обволакиваются тончайшей пленкой адсорбирующего вещества. При добавлении к жидкости ПАВ, например ОП-7, уменьшается медианный диаметр капель, получаемых при распылении этих жидкостей.

## НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

**Научные предпосылки использования лекарственных аэрозолей в птицеводстве.** Метод ингаляционной терапии стал успешно развиваться после выявления способности тканей дыхательного тракта и легких резорбировать вещества более активно, чем при подкожном введении. После многочисленных экспериментов факт проникновения аэрозолей в легкие был подтвержден исследователями многих стран. Установлено, что слизистая оболочка дыхательных путей и альвеолы обладают всасывающей способностью. Сила всасывания при этом настолько выражена, что ряд авторов рассматривают органы дыхания как возможный путь общесистемного введения лекарственных веществ.

Большинство авторов склонны считать, что глубина проникновения аэрозолей в легкие увеличивается с уменьшением размера частиц, однако процент задержки веществ в легких возрастает с увеличением размера частиц.

Фармакологические исследования показывают, что лекарственные вещества, поступающие в легкие, очень быстро всасываются в кровь и разносятся по всему организму, а некоторые препараты действуют почти мгновенно. Ингалируемый препарат практически моментально достигает всех участков легких, что объясняется способностью медикаментозных аэрозолей резко увели-

чивать активную поверхность лекарственного вещества. Если, например, 1 мл жидкости с суммарной поверхностью 6 см<sup>2</sup> превратить в аэрозоль, состоящий из частиц размером около 5 мкм, то образуется 15 млн. частиц, суммарная поверхность которых составит 12 000 см<sup>2</sup> (С. И. Эйдельштейн, 1967).

Быстрота резорбции лекарственных веществ из легких обусловлена еще и тем, что альвеолярная ткань имеет огромную поверхность и легко проницаема для веществ, находящихся в высокодисперсном, газообразном или парообразном состоянии. Всасыванию лекарственных препаратов в альвеолах благоприятствуют резкое замедление в них (доли мм/с) скорости прохождения воздуха, повышенная благодаря высокой кислотности альвеолярного воздуха растворимость многих веществ, высокая влажность, доходящая до насыщения, и высокая температура альвеолярного воздуха.

Так, по данным В. А. Фортунского и др. (1960), хлортетрациклин в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> после однократной и двукратной ингаляции обнаруживается в крови у поросят уже через 20 мин в концентрации 0,186 ЕД/мл. Затем концентрация антибиотика в крови несколько повышается и удерживается на этом уровне на протяжении 24 ч.

По нашим данным (В. Д. Соколов и др., 1969), морфоциклин, ингалируемый цыплятам в дозе 250 000 ЕД/м<sup>3</sup> в течение 1 ч, регистрировался в сыворотке крови при исследовании сразу после окончания процедуры в концентрации до 0,6 ЕД/мл.

И. Е. Мозгов (1961), выясняя возможности применения аэрозольных форм препаратов для лечения больных животных, установил, что ингалируемые лекарственные вещества начинают проявлять свое действие в 20 раз быстрее, чем те же препараты, введенные перорально. При этом дозы ингалируемых веществ примерно в 4 раза меньше.

Другим преимуществом ингаляционного пути введения лекарственных веществ является то, что они из легких попадают в большой круг кровообращения через малый, минуя печень, благодаря чему активность препарата не уменьшается.

Особенно широкое развитие метод ингаляционной терапии получил с открытием антибиотиков. Уже с самого начала использования пенициллина и стрептоми-

цина в клинике их стали с успехом применять в форме аэрозолей при болезнях органов дыхания. При этом исследователи указывали на значительно лучший эффект ингаляционного метода применения антибиотиков по сравнению с другими способами их введения в организм.

R. Cosgrove (1958) сообщил о хорошем терапевтическом эффекте от применения пылевых аэрозолей хлортетрациклина при респираторном микоплазмозе птиц. В. С. Фадин (1967) в эксперименте установил высокую лечебную эффективность аэрозолей террамицина (100 %) при пастереллезе кур. М. И. Смирнов и К. Ш. Гаджиев (1968) получили положительные результаты при профилактике пуллороза-тифа птиц от длительного применение аэрозолей некоторых антибиотиков и фуразолидона во время вывода цыплят. Препараты растворяли в воде и раствор с помощью вентилятора (для увлажнения) распылялся, образуя аэрозоль.

Как указывает С. И. Эйдельштейн (1967), при пероральном и парентеральном введении лекарственные вещества далеко не всегда могут оказать эффективное действие на слизистую оболочку дыхательных путей и на очаги поражения в них и в легких. Даже при введении больших доз антибиотиков в мокроте и гное, в смыках из слизи дыхательных путей препараты отсутствуют или регистрируются в незначительных количествах. При ингаляции же аэрозолей можно создать в дыхательных путях и легких практически любые концентрации антибиотиков, а это чаще всего и определяет лечебный эффект.

На перспективность применения аэрозолей антибиотиков и других antimикробных средств при заболеваниях птиц указывали В. С. Ярных (1962, 1965, 1967), А. А. Поляков и др. (1969). Они отмечали, что, кроме высокого терапевтического эффекта от применения аэрозолей, возрастают экономический эффект обработок благодаря массовости и одномоментности, причем последнее особенно перспективно в птицеводстве.

О необходимости изыскания новых форм и методов применения антибиотиков в животноводстве сообщает А. Х. Саркисов (1972). Он отмечает, что накопленный в нашей стране и за рубежом опыт подтвердил безусловную целесообразность применения антибиотиков в ветеринарии. Однако, продолжает автор, стало ясно и

другое — необходимость изыскания более совершенных лекарственных форм антибиотиков и разработки методов их применения.

Таким образом, одной из предпосылок для использования аэрозолей лекарственных препаратов в целях терапии и профилактики болезней птиц явилась возможность введения лекарственных средств, в том числе антибиотических, через органы дыхания и создания в этих органах высоких концентраций препаратов.

Не менее важной предпосылкой для успешного применения аэрозолей антибиотических средств в птицеводстве явилось знание эпизоотической цепи возбудителя.

М. С. Ганнушкин (1948) считает, что локализация возбудителя в организме носителя и пути ее выделения во внешнюю среду — процессы, тесно связанные между собой. Различные возбудители по-разному попадают в организм животного и приспосабливаются к жизни в нем. Эти моменты не случайны и позволяют объединить инфекционные болезни в отдельные группы.

При многих бактериальных и вирусных инфекциях птиц (пастереллез, колибактериоз, пуллороз-тиф, респираторный микоплазмоз, инфекционный ларинготрахеит, ньюкаслская болезнь) аэрогенный путь заражения оказался наиболее распространенным. Из легких микробы разносятся по всему организму, проникая в кровь, или распространяются фагоцитами.

Респираторный микоплазмоз, пуллороз-тиф и колибактериоз регистрируются во многих птицеводческих хозяйствах страны и наносят ощутимый экономический ущерб птицеводству. Несмотря на различия в этиопатогенезе, эпизоотическая ситуация этих заболеваний имеет много общего (передача возбудителя через яйцо и аэрогенным путем). В определенной степени к указанным трем инфекционным болезням птиц следует отнести и пастереллез, при котором также происходит аэрогенное заражение птиц и поражаются органы дыхания.

Из первичного очага поражения возбудители разносятся кровью в различные органы и ткани, постоянно инфицируя организм. Лечебный эффект средств, применяемых при этих болезнях, не всегда оказывается достаточным, так как в месте первичной локализации возбудителей создаются низкие концентрации препаратов. Применение аэрозолей в борьбе с этими болезнями имеет несомненное преимущество, так как в данном

случае аэрозоли препаратов воздействуют на возбудителей болезни непосредственно в первичном очаге заболевания. Кроме того, действие лекарственных аэрозолей не ограничивается только местом их аппликации. Из легких вещества всасываются в кровь и оказывают антимикробное действие на возбудителей болезни, локализующихся в других органах и тканях организма.

Другим преимуществом аэрозольных форм препаратов является то, что их можно применять в борьбе с респираторным микоплазмозом, колибактериозом и пуллорозом-тифом птиц в первые часы жизни цыплят. Известно, что при наличии в стаде птиц указанных инфекций массовое перезаражение цыплят может происходить в выводном инкубаторе. Инфицированные цыплята поступают в цеха выращивания, и введение антимикробных средств с кормом и водой не дает нужного эффекта, так как инфекционный процесс уже успевает развиться в организме цыплят. В то же время применение аэрозолей активных препаратов предупреждает заражение во время вывода цыплят (В. Д. Соколов, 1977).

Следовательно, аэрозольный метод введения лекарственных веществ в борьбе с такими болезнями птиц, как микоплазмоз, пуллороз-тиф, колибактериоз, наиболее эффективен.

**Физико-химические свойства аэрозолей антимикробных препаратов.** Наиболее важные свойства ингаляционных аэрозолей — плотность и степень дисперсности. Именно от этих показателей в большой степени зависит проникновение препарата в органы дыхания. Однако они, в свою очередь, зависят от целого ряда факторов: исходного вещества, генератора, зарядности аэрозоля, растворителя, температуры окружающей среды и др., которые необходимо учитывать при аэрозольной терапии.

Влияние различных факторов на плотность и степень дисперсности аэрозолей изучали в лаборатории аэрозолей ВНИВИП на примере морфоциклина, неомицина, глицерина, аквитала и некоторых других препаратов. При этом антибиотики испытывали в концентрациях от 10 000 до 50 000 ЕД/мл.

При работе с генератором «Электрозоль-1» установлено, что дисперсность аэрозолей зависит от исходного вещества, растворителя и зарядности (табл. 22). Например, дисперсность водных растворов морфоцикли-

**22. Влияние наполнителей и электрозарядности на дисперсность аэрозолей антибиотиков, мкм**

Концентрация растворов препаратов, ЕД/мл	Морфоциклин				Олеморфоциклин				Неомицин			
	вода		глицерин		вода		глицерин		вода		глицерин	
	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел	аквагел
<i>Аэрозоли</i>												
10000	7,2	13,4	7,0	7,6	13,3	6,5	7,2	16,4	8,4			
20000	6,9	13,1	6,9	6,5	14,5	7,2	11,2	16,1	6,9			
30000	6,9	14,2	7,8	6,9	14,4	6,2	8,2	16,5	7,9			
40000	7,6	14,5	6,4	7,2	15,3	7,5	7,6	14,5	6,9			
50000	7,2	15,4	6,6	6,9	14,4	6,5	8,4	15,6	7,1			
<i>Электроаэрозоли</i>												
10000	7,1	11,3	6,3	7,1	11,2	5,4	6,5	12,4	5,4			
20000	6,2	11,2	7,1	5,9	10,4	6,4	6,9	12,5	6,3			
30000	6,1	10,5	5,4	6,2	10,2	7,5	7,2	11,4	6,8			
40000	5,4	9,4	6,6	5,3	9,3	6,5	7,8	12,5	7,2			
50000	5,3	10,5	6,1	6,1	11,2	6,2	8,1	13,4	6,1			

на и олеморфоциклина составляла 6,9—7,6 мкм, тогда как у растворов неомицина она колебалась от 7,2 до 11,2 мкм. При распылении всех трех препаратов наименьшая дисперсность была получена при разведении антибиотиков в 20 %-ной эмульсии аквитала в воде и наибольшая — в 20 %-ном растворе глицерина. Для морфоциклина эти показатели были следующими: при растворении в воде — 6,9—7,6 мкм, в 20 %-ной эмульсии аквитала — 6,4—7,8 и в 20 %-ном растворе глицерина — 13,1—15,4 мкм.

Не замечено влияния концентраций растворов препаратов на величину дисперсности, что согласуется с данными L. Dautrebande (1952).

Электроаэрозоли всех распыляемых антибиотиков, растворенных в указанных средах, имели меньшую по сравнению с незаряженными аэрозолями дисперсность. Например, при распылении водных растворов морфоциклина без подключения выпрямителя (незаряженные аэрозоли) величина частиц аэрозоля колебалась в пределах 6,9—7,6 мкм, тогда как у электрозаряженных аэрозолей она составляла 5,3—7,1 мкм. Дисперсность аэрозолей неомицина на воде и 20 %-ном растворе аквитала, полученных с помощью генератора ТГУ, составляла 6,4—6,9 мкм, а электроаэрозолей — соответственно 4,9—5,2 мкм. Дисперсность аэрозолей дистиллированной воды, 10 %-ной эмульсии аквитала и неомицина, растворенного на воде, и аквитала при диспергировании генератором ДАГ-2 примерно одинаковая и составляла 10,5—10,9 мкм. Использование 10 %-ной эмульсии аквитала вместо 20 %-ной обусловлено тем, что значительная часть 20 %-ной эмульсии аквитала в этих генераторах сбивается в пену, чего не наблюдается при распылении 10 %-ной эмульсии.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что величина частиц аэрозолей антибиотиков зависит от применяемой аппаратуры, препарата, наполнителя и заряженности аэрозоля. Аэрозоли с наименьшими частицами получают при распылении антибиотиков, растворенных в воде и 20 %-ной эмульсии аквитала, при электризации аэрозоля.

Наиболее седиментационно-устойчивые аэрозоли антибиотиков получают при растворении препаратов в 20 %-ной эмульсии аквитала. Например, через 5 мин после распыления водного раствора морфоциклина в до-

зе 400 тыс. ЕД/м<sup>3</sup> в 1 л воздуха обнаруживается 203 ЕД антибиотика, или 51 %, через 45 мин — 96 ЕД, или 24 %. При растворении морфоциклина в 20 %-ной эмульсии аквитал-биогала эти показатели были следующими: через 5 мин после распыления регистрируется 212 ЕД препарата (53 %), через 45 мин — 105 ЕД (26 %). Подобная закономерность характерна и для двух других антибиотиков.

Электрозаряженные аэрозоли седimentируют несколько быстрее незаряженных.

Температура окружающей среды также влияет на устойчивость аэрозолей антибиотиков, растворенных в воде. При взятии проб воздуха из камеры через 45 мин после распыления водных растворов неомицина в дозе 200 и 400 тыс. ЕД/м<sup>3</sup> концентрация антибиотика в воздухе, взятом из камеры при температуре 37 °С, была меньше (51 и 90 ЕД/л), чем при температуре 20 °С (55 и 98 ЕД/л). Степень оседания аэрозолей антибиотика, приготовленного на 20 %-ной эмульсии глицерина, не зависела от температурного фактора в испытанном диапазоне.

Следует обратить внимание на то, что основная масса аэрозолей и электроаэрозолей антибиотиков (до 70 %) седimentирует за 45 мин, поэтому экспозиция птиц в аэрозоле (за минусом времени распыления) не должна превышать 45 мин.

**Абсорбция аэрозолей антибиотиков в легких птиц.** Изучение распределения антибиотиков в организме животного имеет определяющее значение при антибиотикотерапии. Количественное определение содержания препарата в органах и тканях позволяет решать вопросы о его дозах, способе и кратности введения. Кроме того, необходимо знать, в каком количестве и как долго антибиотик циркулирует в организме, чтобы определить оптимальные сроки убоя животных после антибиотикотерапии.

Существует несколько способов определения количества вещества, попавшего в организм птицы при ингаляции. Однако все они условны, так как не учитывают дисперсность вдыхаемого аэрозоля и процент задержки препарата в легких, который, в свою очередь, зависит не только от величины аэрозольных частиц, но и от способности того или иного препарата всасываться в легочной ткани.

Установлено, что у млекопитающих в органах дыхания задерживается и всасывается около 30—35 % ингализированного аэрозоля. У птиц эта величина из-за физиологического своеобразия органов дыхания (меньше поверхность, эластичность, подвижность и т. д.) значительно меньше и составляет 20—23 %. Зная объем дыхания птиц, концентрацию лекарственного препарата в аэрозоле, процент задержки ингалируемого аэрозоля в дыхательных путях и экспозицию, можно приблизительно высчитать количество препарата, поступившего в организм.

Имеется несколько формул, по которым высчитывают дыхательный объем птиц. Например, A. Kohn (1955) рекомендует такую формулу, показывающую зависимость массы (В) птицы и ее дыхательного объема (ДО):  $ДО = 0,78 (\pm 0,12) \cdot В - 16 (\pm 2,3) : 1000$  мл/мин.

Примерное количество резорбированного лекарственного вещества можно высчитать по формуле (модифицированная формула J. Stumpf, 1969) :  $У = R \cdot ДТ : 5$ , где У — количество задержавшегося аэрозоля, мг/мин; 5 — коэффициент задержки ингалируемого аэрозоля (равен 20 %); R — минутный объем дыхания птицы; Д — концентрация аэрозоля, мг/л воздуха; Т — время пребывания птиц в аэрозоле, мин.

Однако подобный расчет, как уже указывалось нами, крайне условный, так как здесь не учитывается дисперсность аэрозоля, а следовательно, степень седиментации и целый ряд других факторов.

Поэтому, чтобы точнее узнать, сколько антибиотика всосалось в дыхательных органах цыпленка, необходимо определить концентрацию препарата в организме и особенно в легких, поскольку основная цель ингаляции — борьба с респираторными болезнями птиц. Для того чтобы определить, где локализуется поступивший в организм препарат, используют метод диффузии в агар с соответствующими текст-культурами. По величине стерильных зон, образующихся вокруг лунок, судят о концентрации антибиотика в исследуемом субстрате.

В качестве тест-микробы применяют для морфоциклина —  $L_2$  в посевной дозе 30 млн. спор на 1 мл среды; для неомицина —  $HB_2$  в посевной дозе 20 млн. спор на 1 мл среды.

Для получения разведений морфоциклина используют стандартный антибиотик — хлоргидрат тетрациклина.

Количественное определение олеморфоциклина в организме цыплят проводят по методике раздельного определения тетрациклина и олеандомицина (И. К. Лагерт, И. С. Поляк, 1967).

Концентрации антибиотиков рассчитывают по стандартным кривым на полулогарифмической сетке, построенным для стандартов антибиотиков. При построении стандартной кривой обычно используют по шесть концентраций антибиотиков: для хлоргидрата тетрациклина — 0,5; 1; 1,5; 2; 3 ЕД/мл с контрольной концентрацией 0,5 ЕД/мл; для неомицина и олеандомицина — 1; 2; 3; 4; 5; 6 ЕД/мл с контрольной концентрацией 2 ЕД/мл.

В качестве примера приводим результаты некоторых опытов по изучению распределения антибиотиков в организме птиц при ингаляционном методе применения.

Растворы антибиотиков (25 мл) распыляли генератором «Электрозоль-1». Учитывая, что основная масса аэрозоля седиментирует за 45 мин, вначале выдерживали цыплят в аэрозоле 1 ч, испытав 3 дозы морфоциклина: 250 000, 500 000 и 750 000 ЕД/м<sup>3</sup> камеры. При этом 30 мин распыляли и 30 мин цыплята находились в камере после распыления антибиотика (табл. 23).

Как видно из данных таблицы 23, после ингаляции антибиотик обнаруживается в сыворотке крови, что указывает на быстрое всасывание препарата из легких в кровь. Наибольшие концентрации морфоциклина обнаруживаются в легких, а дальше всего препарат задерживается в легких и почках. Количество препарата в органах и тканях зависело от ингаляируемой дозы, однако увеличение дозы препарата в 2 раза не приводило к двухкратному увеличению антибиотика в исследуемых органах.

При увеличении дозы морфоциклина с 500 000 до 750 000 ЕД/м<sup>3</sup> концентрация антибиотика в органах и тканях увеличилась, но это увеличение было меньше, чем при повышении дозы препарата с 250 000 до 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>. Так, при увеличении дозы антибиотика с 250 000 до 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> содержание морфоциклина в легких цыплят увеличилось с 4,8 до 7,2 ЕД/г, или на 2,4 ЕД/г, а при увеличении дозы препарата с 500 000 до 750 000 ЕД/м<sup>3</sup> содержание антибиотика в легких цыплят увеличилось с 7,2 до 8,4 ЕД/г, т. е. только на 1,2 ЕД/г.

23. Концентрация морфоциклина в организме крысят при ингаляционном применении водных растворов антибиотиков, ЕД/г (экспозиция 1 ч)

Органы и ткани	После ингаляции препарата, ч				
	сразу	1	4	12	24
<i>Доза 250 000 ЕД/м³</i>					
Головной мозг	0,6±0,04	0,04±0,04	—	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	—	0,6±0,13	0,3±0,04	—	—
Печень	Следы	1,9±0,20	1,4±0,08	0,6±0,16	Следы
Почки	4,8±0,18	4,1±0,18	3,0±0,16	2,0±0,13	»
Легкие	*,**	—	—	0,4±0,06 0,8±0,04	Следы »
<i>Доза 500 000 ЕД/м³</i>					
Головной мозг	0,8±0,13	0,8±0,13	0,4±0,06	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	Следы	0,8±0,06	0,4±0,06	—	—
Печень	»	1,8±0,09	1,4±0,08	0,8±0,09	Следы
Почки	7,2±0,13	6,8±0,18	4,2±0,13	2,0±0,13	0,8±0,13 »
Легкие	—	—	—	—	—
<i>Доза 750 000 ЕД/м³</i>					
Головной мозг	1,0±0,20	0,8±0,13	0,4±0,06	—	—
Сыворотка крови, ЕД/мл	0,4±0,09	1,2±0,13	0,6±0,13	0,4±0,06	—
Печень	Следы	4,2±0,80	2,5±0,20	1,2±0,13	Следы
Почки	8,4±0,56	7,2±0,32	5,6±0,18	3,6±0,18	0,8±0,09 2,8±0,13
Легкие	—	—	—	—	—

При ингаляции указанных доз морфоциклина последний не был обнаружен в головном мозге.

Количество препарата, попавшего в организм при ингаляции, зависит не только от дозы лекарственного вещества, но и от экспозиции. Если обработку цыплят проводили по схеме: 30 мин распыляют, 30 мин выдерживают цыплят, 30 мин вторично распыляют антибиотик и 30 мин дополнительно выдерживают цыплят в камере, то при такой ингаляции (экспозиция 2 ч) увеличивалось содержание морфоциклина в органах и тканях. Например, при распылении антибиотика в дозе 250 000 ЕД/м<sup>3</sup> и экспозиции 1 ч в легких цыплят регистрировали препарат в концентрации 4,8 ЕД/г, тогда как при дробном распылении этой же дозы (экспозиция 2 ч) концентрация морфоциклина в легких цыплят составляла 7,0 ЕД/г; при дозе 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> 9,2 ЕД/г и при дозе 750 000 ЕД/м<sup>3</sup> 13,8 ЕД/г.

Кроме увеличения концентрации антибиотика в легких цыплят при дробных ингаляциях, удлиняется время его циркуляции в организме. Например, при часовой экспозиции во всех трех случаях (дозы 250 000, 500 000 и 750 000 ЕД/м<sup>3</sup> камеры) через 48 ч после ингаляции в легких цыплят регистрировались лишь следы препарата, тогда как при дробной ингаляции морфоциклина в дозе 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> он обнаруживался в легких через 48 ч, а при дозе 750 000 ЕД/м<sup>3</sup> его находили в легких и почках.

Можно сделать вывод, что при ингаляции аэрозоля морфоциклина в дозе 500 000—750 000 ЕД/м<sup>3</sup> и двухчасовой экспозиции антибиотик в высоких концентрациях (9,2—13 ЕД) поступает в легкие цыплят, быстро всасывается в кровь (в момент ингаляции), проникает в печень и почки и длительное время (до 96 ч) циркулирует в организме (в почках и легких). При этом сравнительно высокие концентрации препарата (2,9 ЕД/г) регистрируются в легких цыплят в течение 24 ч и более с момента его распыления.

На всасываемость морфоциклина в легких птиц и поступление препарата в органы и ткани влияют и растворители. Наиболее оптимальный из них аквитал. При распылении антибиотика, разведенного на этом препарате, концентрация антибиотика в легких достигает  $9,4 \pm 0,23$  ЕД/г, тогда как при дистиллированной воде или 20 %-ном растворе глицерина этот показатель со-

ответственно равен  $9 \pm 0,13$  и  $8,2 \pm 0,23$  ЕД/г. Такое повышенное содержание препарата в легких наблюдается в течение 4 ч после его распыления. За этот срок концентрация морфоциклина в легких цыплят практически не уменьшается, тогда как при распылении антибиотика, растворенного в дистиллированной воде и 20 %-ном растворе глицерина, она значительно снижается.

Результаты опытов по распределению морфоциклина в организме цыплят в зависимости от зарядности аэрозолей показывают, что наибольшее количество антибиотика обнаруживается в организме цыплят при ингаляции аэрозолей и меньшее при ингаляции электроаэрозолей. Например, при распылении водных растворов морфоциклина в дозе 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> без подзарядки аэрозолей в легких цыплят регистрируются следующие концентрации препарата: при исследовании сразу после распыления  $9,0 \pm 0,13$  ЕД/г, через 1 ч  $8,4 \pm 0,23$  ЕД/г, тогда как после распыления электроаэрозолей — соответственно  $8,8 \pm 0,13$  ( $P < 0,05$ ) и  $8 \pm 0,23$  ЕД/г ( $P < 0,02$ ). Подобная закономерность обнаруживается и в других органах и тканях, а также при распылении морфоциклина, приготовленного на 20 %-ном растворе глицерина и 20 %-ной эмульсии аквитала.

Изучение влияния температуры в камере при распылении растворов препарата на распределение морфоциклина в организме цыплят показало, что с повышением температуры концентрации препарата в легких снижаются. Так, если при диспергировании водных растворов антибиотика в камеру, температура в которой равна 20 °С, в легких цыплят обнаруживали препарат в концентрациях: сразу после распыления  $9,0 \pm 0,13$  ЕД/г; через 1 ч  $8,4 \pm 0,23$ ; через 4 ч  $6,5 \pm 0,15$  и через 24 ч 2,8 ЕД/г, то при распылении этого же антибиотика в камеру с температурой 37 °С концентрации его в легких более низки и составляли соответственно  $8,6 \pm 0,23$  ЕД/г ( $P < 0,02$ );  $7,8 \pm 0,13$  ( $P < 0,01$ );  $6,5 \pm 0,15$  ( $P < 0,05$ ) и  $2,5 \pm 0,06$  ЕД/г ( $P < 0,05$ ).

При обработке цыплят аэрозолем морфоциклина, растворенного в 20 %-ном растворе глицерина или в 20 %-ной эмульсии аквитала, не обнаружено влияния температуры в камерах на концентрацию антибиотика в органах и тканях птиц.

Почти аналогично всасываются при ингаляциях и

другие антибиотики (неомицин, ампициллин, олемор-фоциклин, фармазин и др.).

**Испытание аэрозолей препаратов при экспериментальных инфекциях.** Модель экспериментальной инфекции необходима для заключительного этапа работы по установлению лечебно-профилактической ценности antimикробного препарата. Детальные исследования в этом направлении, проведенные во ВНИВИП, показали, что способ введения antimикробного средства существенно влияет на его эффективность. Изучение эффективности аэрозолей antimикробных препаратов при респираторном микоплазмозе, пуллорозе-тифе, колибактериозе, спирохетозе и других инфекциях дали основание сделать вывод о том, что этот способ введения лекарственных средств значительно эффективнее перорального.

По нашим данным (В. Д. Соколов, 1974), морфоциклин, примененный аэрозольно цыплятам в дозе 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> (экспозиция 60 мин), профилактировал их заражение возбудителем респираторного микоплазмоза. В то же время пероральное применение морфоциклина в дозе 50 мг/кг на протяжении двух дней после заражения цыплят не предохраняло их от болезни (табл. 24).

#### 24. Эффективность морфоциклина при респираторном микоплазмозе цыплят в зависимости от способа введения антибиотика

Способ введения препарата	Число цыплят в группе	Заболело	Реагировало положительно	Выделено культур
Аэрозольно	100	—	3	—
Перорально	100	63	59	7
Зараженный контроль	100	90	67	8
Чистый контроль	100	—	—	—

Из данных таблицы 24 видно, что аэрозольное применение морфоциклина оказалось значительно эффективнее, чем дача препарата с кормом. Практически пероральное применение морфоциклина не профилактировало цыплят от заражения возбудителем респираторного микоплазмоза.

Интересно отметить, что препараты в виде аэрозолей в некоторых случаях действовали эффективнее, чем

при пероральном применении даже при заражении цыплят перорально возбудителем пуллороза-тифа. Так, в наших опытах через час после аэрогенного и перорального заражения цыплятам с кормом задавали неомицин 3 дня подряд однократно в сутки в дозе 50 000 ЕД/кг и 2 дня подряд ингаляировали препарат в дозе 1000 ЕД/м<sup>3</sup>, экспозиция 60 мин (табл. 25).

**25. Ингаляционное и пероральное применение неомицина при аэрогенном и пероральном заражении цыплят возбудителем пуллороза-тифа**

Способ применения препарата	Число цыплят в опыте	Заболело	Пало	Выделено культур	Убито в конце опыта	Выделено культур
<i>Аэрогенное заражение</i>						
Ингаляционно	100	18	7	3	93	2
Перорально	100	100	100	91	—	—
Зараженный контроль	100	100	100	92	—	—
Чистый контроль	100	—	—	—	—	—
<i>Пероральное заражение</i>						
Ингаляционно	100	13	4	4	96	3
Перорально	100	83	63	63	37	28
Зараженный контроль	100	100	83	71	17	12
Чистый контроль	100	—	—	—	—	—

Приведенные данные свидетельствуют о том, что эрозоли неомицина оказались эффективными как при аэрогенном, так и пероральном заражении цыплят возбудителем пуллороза-тифа. Например, при ингаляциях неомицина цыплятам, зараженным аэро́генно и перорально, процент сохранности составил в первом случае 93 и во втором 96. В то же время пероральное применение неомицина не предохраняло от гибели цыплят при аэрогенном заражении возбудителем (пали все цыплята, как и в группе зараженного контроля) и предохраняло всего 37 % птиц при пероральном заражении (в группе зараженного контроля пало 83 % цыплят).

Отсутствие лечебно-профилактического действия неомицина, задаваемого с кормом, при аэрогенном заражении цыплят можно объяснить тем, что антибиотик практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте, а следовательно, не может влиять на микрофло-

ру, проникшую во внутренние органы и кровь. Трудно объяснить недостаточную эффективность перорального применения неомицина при заражении цыплят через рот. По-видимому, за час (время между заражением цыплят и применением неомицина) определенное количество возбудителя проникает в кровь, обсеменяет органы и ткани и после выведения антибиотика из организма вновь проникает в желудочно-кишечный тракт, вызывая нарушения его функции и изменения, свойственные этому виду микроорганизмов. О том, что при пероральном заражении возбудитель пуллороза проникает в кровь, говорит тот факт, что у павших и убитых в конце опыта цыплят сальмонеллы были выделены из печени, крови и костного мозга.

Почти аналогичные результаты получила Г. Е. Афанасьева (1979), изучая лечебно-профилактические свойства ампициллина при пуллорозе-тифе цыплят. Антибиотик вводили цыплятам непосредственно в зоб в дозах 50 и 100 мг/кг массы тела 6 дней подряд, а аэрозоли ампициллина — в дозах 250 и 500 мг/м<sup>3</sup> однократно, сразу после аэрогенного заражения цыплят возбудителем пуллороза-тифа (табл. 26).

#### 26. Эффективность ампициллина при пуллорозе-тифе цыплят в зависимости от способа введения

Способ введения и доза препарата	Число цыплят в группе	Заболело, число	Пало, число	Выделено культур	Коэффициент эффективности, %
Аэрозоли, 250 мг/м <sup>3</sup>	25	10	3	4	84
Аэрозоли, 500 мг/м <sup>3</sup>	25	3	2	1	92
Перорально, 50 мг/кг	25	25	22	18	16
Перорально, 100 мг/кг	25	20	19	15	32
Зараженный контроль	25	25	24	24	—
Чистый контроль	25	—	—	—	—

Автор выяснила, что при аэрогенном заражении цыплят возбудителем пуллороза-тифа только аэрозольное применение ампициллина оказалось достаточно эффективным. Коэффициент терапевтической эффективности при дозе препарата 250 мг/м<sup>3</sup> составил 84 %, при дозе 500 мг/м<sup>3</sup> — 92 %, в то время как при пероральном применении антибиотика эффективность его была низкой и составила при дозе 50 мг/кг 16 %, при дозе

100 мг/кг 32 %. Возможно, констатирует автор, попадая в кишечник, препарат не успевает быстро и в достаточных количествах достичь легких и противостоять инфекционному агенту, который очень быстро распространяется по организму из органов дыхания.

Как уже указывалось выше, аэрозоли препаратов достаточно эффективны при энтеральном и парентеральном заражении цыплят. Например, Р. Г. Джалаагания (1982) изучил терапевтическую эффективность ампициллина при подкожном заражении цыплят кишечной палочкой и установил, что аэрозоли антибиотика оказались эффективнее их перорального применения (табл. 27).

**27. Эффективность ампициллина при колибактериозе цыплят в зависимости от способа введения (заражение подкожное)**

Дозы препарата	Число цыплят в группе	Заболело, чи сю	Выжило, число	Наличие патологических признаков	Выделено культур	Коэффициент эффективности, %
<i>Аэрозольное применение препарата</i>						
250 мг/м <sup>3</sup>	20	14	12	11	7	60
500 мг/м <sup>3</sup>	20	10	15	7	4	75
<i>Пероральное применение препарата</i>						
50 мг/кг	20	18	3	16	14	15
100 мг/кг	20	14	7	15	10	35
Зараженный контроль	20	20	0	—	—	0
Чистый контроль	20	—	20	—	—	0

А. З. Абайханов (1982) провел исследования по сравнительной оценке ингаляционного и перорального методов применения препаратов при спирохетозе цыплят, используя наиболее эффективные из них: фрадифос, тилозин и олеморфоциклин. Аэрозоли препаратов ингаляировали в дозе 300 мг/м<sup>3</sup> и препараты задавали перорально в дозе 100 мг/кг 2—3 дня подряд (табл. 28).

Данные опыта показывают, что наибольшей терапевтической эффективностью при экспериментальном спирохетозе цыплят обладали аэрозоли фрадифоса и тилозина. Лучший (100 %-ный) эффект был получен при трехкратном (3 дня подряд) применении аэрозолей пре-

28. Сравнительная эффективность методов применения препаратов при спирохетозе цыплят

Препараторы	Число цыплят	Двухкратная обработка		Трехкратная обработка	
		выжило, число	коэффициент эффективности, %	выжило, число	коэффициент эффективности, %
<i>Ингаляционное применение препаратов</i>					
Фрадифос	15	14	93,3	15	100
Тилозин	15	13	86,0	15	100
Олеморфоциклин	15	12	80,0	14	93,3
<i>Пероральное применение препаратов</i>					
Фрадифос	15	6	40,0	10	67,2
Тилозин	15	7	46,7	11	73,7
Олеморфоциклин	15	4	26,6	9	60,3
Зараженный контроль	15	Все цыплята пали			
Чистый контроль	15	Все цыплята живы			

паратов. Высоким терапевтическим эффектом обладали и аэрозоли олеморфоциклина. Во всех случаях ингаляционное применение антиспирохетозных препаратов оказалось намного эффективнее, чем дача препаратов перорально. Так, при 3-дневном пероральном назначении препаратов коэффициент терапевтической эффективности составил 60,3—73,7 %, тогда как при ингаляциях этих же препаратов он был равен 93,3—100 %.

В то же время было установлено, что при ингаляционном способе применения антиспирохетозных препаратов выражена не только их высокая эффективность, но и значительно снижается расход этих препаратов. Например, при даче препаратов с кормом на 15 цыплят ежедневно расходовалось 1,35 г препарата (живая масса цыплят 900 г), а за 3 дня — 4,05 г, тогда как для трехкратной аэрозольной обработки 15 цыплят потребовалось всего 0,9 г препарата, т. е. в 4 раза меньше.

Установив высокую эффективность аэрозолей тилозина, фрадифоса и других препаратов при экспериментальном спирохетозе птиц по сравнению с пероральным методом применения их, автор сравнил по эффективности ингаляционный метод аппликации препаратов с

внутримышечным, при котором, как известно, значительно большее количество препарата поступает в кровь и во внутренние органы, чем при даче препаратов с кормом или водой. В этих опытах А. З. Абайханов испытал аэрозоли тилозина, фрадифоса, морфоциклина и хлортетрациклина в дозе 500 мг/м<sup>3</sup> и в дозе 50 мг/кг при внутримышечном введении. Препараторы применяли однократно (табл. 29).

**29. Сравнительная эффективность методов применения препаратов при спирохетозе птиц**

Препараторы	Число цыплят в группе	Заболело (обнаружено спирохет)	Выжило, число	Коэффициент эффективности, %
<i>Ингаляционное применение препаратов</i>				
Тилозин	20	6	18	90
Фрадифос	20	7	19	95
Формазин	20	5	19	90
Морфоциклин	20	13	16	80
Хлортетрациклин	20	17	13	65
<i>Внутримышечное применение препаратов</i>				
Тилозин	20	7	17	85
Фрадифос	20	5	18	90
Формазин	20	4	18	90
Морфоциклин	20	10	17	85
Хлортетрациклин	20	15	13	65
Зараженный контроль	20	Все цыплята пали		
Чистый контроль	20	Все цыплята живы		

Данным опытом автор установил, что при экспериментальном спирохетозе птиц как при ингаляционном, так и при внутримышечном применениях наиболее активных антиспирохетозных препаратов был получен высокий терапевтический эффект. И хотя коэффициент терапевтической эффективности при обоих способах введения препаратов оказался практически одинаковым, все же ингаляционной метод аппликации лекарственных препаратов и в данном случае оказался более выгодным. Во-первых, при ингаляциях в 2 раза меньше расходовалось препаратов и, во-вторых, был исключен непроизводительный ручной труд.

Приведенные данные опытов по сравнительному из-

учению эффективности антимикробных средств в зависимости от способа введения при респираторном микоплазмозе, пуллорозе-тифе, колибактериозе и спирохетозе цыплят убедительно доказывают преимущество ингаляционного способа введения препаратов. Это преимущество складывается из уменьшения расхода препарата, повышения его эффективности и снижения непропорционального ручного труда.

**Дозирование лекарственных аэрозолей.** При подборе оптимальной дозы препарата предварительно изучают два момента: определяют чувствительность возбудителя болезни к препарату и количество препарата, попавшего в организм при ингаляции. Количество поступившего ингалируемого препарата в организм птицы можно вычислить с помощью специальных формул, а содержание антибиотиков определить непосредственно.

Зная объем дыхания птиц, концентрацию лекарственного препарата в аэрозоле, процент задержки ингалируемого аэрозоля в дыхательных путях, экспозицию и используя одну из формул, можно приблизительно вычислить количество препарата, поступающего в организм (см. «Абсорбция аэрозолей антибиотиков в легких птиц»). Высчитав количество препарата, поступившего в организм птиц с аэрозолем (табл. 30), и сравнив этот показатель с чувствительностью микроорганизма, против которого применено лекарство, можно определить необходимую ингаляционную дозу.

Из данных таблицы 30 видно, что при одной и той же ингаляционной дозе и экспозиции птица разных воз-

30. Зависимость количества препарата, попадающего с аэрозолем в организм птиц, от их живой массы при ингаляционной дозе 1000 мг/м<sup>3</sup> и экспозиции 60 мин

Возраст, дней	Живая масса, г	Объем дыхания, л/мин	Количество препарата, поступившего в организм, мг	Количество препарата на 1 кг живой массы птицы
1	40—50	0,019	0,11	2,2—2,7
10	70—80	0,042	0,252	3,1—3,6
30	250—300	0,200	1,2	4,0—4,8
60	550—650	0,450	2,7	4,1—4,9
90	900—1000	0,720	4,32	4,3—4,8
100	1600—1700	1,250	7,5	4,4—4,7

растов (за исключением цыплят 1—10-дневного возраста) получает почти одинаковую дозу препарата на единицу живой массы, так как при увеличении массы увеличивается объем легких, а значит, и количество поступившего в организм аэрозоля, а с ним и лекарственного препарата. Это имеет значение в том отношении, что облегчает практическим врачам расчет ингаляционной дозы, т. е. лекарственные препараты при аэрозольтерапии болезней птиц принято дозировать из расчета на 1 м<sup>3</sup>.

Подтверждением этому является изучение распределения антибиотиков (морфоциклина, олеморфоциклина, окситетрациклина, неомицина и др.) в организме птиц, которое показало, что при работе с генераторами и «Электрозоль-1» и ТГУ, создающими высокодисперсные аэрозоли (5—8 мкм), в легких птиц, т. е. в первичном месте локализации возбудителей создаются следующие концентрации антибиотика в зависимости от дозы: доза 1 000 000 ЕД/м<sup>3</sup> — 8—13 ЕД/г; 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> — 3—6 и доза 250 000 ЕД/м<sup>3</sup> — 1,7—3 ЕД/г. В то же время эксперименты на моделях инфекций при аэрогенном заражении цыплят возбудителями респираторного микоплазмоза, пуллороза-тифа, колибактериоза и др. показали, что 90—100 %-ная эффективность аэрозольтерапии достигалась при создании в легких концентрации антибиотиков выше 2—6 ЕД/г, т. е. при дозе препаратов от 250 мг/м<sup>3</sup> и выше.

Следовательно, для цыплят от одного месяца и старше ингаляруемая доза лекарственного препарата 250 мг/м<sup>3</sup> является минимальной — терапевтической. При обработке цыплят во время вывода ингаляируемую дозу устанавливают индивидуально для каждого препарата.

## АЭРОЗОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОДЕЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ

**Пуллороз-тиф.** Возбудитель болезни передается через яйцо, поэтому в хозяйствах, неблагополучных по данной болезни, во время вывода цыплят может происходить их массовое перезаражение. В этой ситуации единствен-но приемлемым лечебно-профилактическим приемом будет использование аэрозолей препаратов.

Аэрозольный метод химиотерапии и профилактики

пуллороза-тифа в инкубатории предусматривает двухразовое применение антимикробных средств: в выводных инкубаторах за 1 ч до выборки цыплят и после их сортировки перед отправкой в цеха выращивания.

Для обработки цыплят в выводном инкубаторе берут неомицин и олеморфоциклин из расчета 1 000 000 ЕД/м<sup>3</sup> и ампициллин — 250 000 ЕД/м<sup>3</sup>. Препараты растворяют в 10 %-ной эмульсии аквитала, серебряной воде с концентрацией ионного серебра 200 мкг/мл или дистиллированной воде.

Генератором САГ-1 раствор препарата распыляют в течение 4—5 мин, а ДАГ-2 — 12—15 мин. После этого цыплят выдерживают в аэрозольном облаке при использовании генератора САГ-1 20 мин, генератора ДАГ-2 10—13 мин. Время всей экспозиции 25 мин.

На время распыления препаратов и последующей выдержки цыплят в аэрозолях выводной инкубатор отключают, а вентиляционные отверстия закрывают. В жаркое время года при температуре выше 30°C рекомендуется в течение последних 10 мин экспозиции периодически через 3—5 мин на 2—3 с включать вентилятор выводного шкафа для перемешивания воздуха (вентиляционные отверстия в это время закрыты заслонками) или же сократить экспозицию до 18—20 мин. Перед началом распыления препаратов выводной инкубатор обязательно проветривают (охлаждают) в течение 8—10 мин, для этого открывают двери шкафа. По окончании аэрозольной обработки шкаф приводят в рабочее состояние (включают вентилятор и нагревают инкубатор) и через 10—15 мин выбирают цыплят. После сортировки цыплят обрабатывают в изолированной герметизированной комнате инкубатория объемом 40—60 м<sup>3</sup>. Для этого ящики с цыплятами размещают вдоль стен в шахматном порядке, а в центре на уровне 1,5 м от пола ставят аэрозольный генератор (ДАГ-2 или САГ-1).

Расход неомицина и олеморфоциклина при обработке составляет 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>. Эффективность неомицина в этой же дозе значительно повышается при применении данного препарата в сочетании с продигиозаном (доза продигиозана 25 мг/м<sup>3</sup>).

Ампициллин назначают или один (доза 250 мг/м<sup>3</sup>), или же в сочетании с этакридином лактатом (по 125 мг/м<sup>3</sup> каждого препарата). Препараты растворяют в 10 %-ной эмульсии аквитала, серебряной или дистил-

лированной воде. Цыплят обрабатывают однократно в течение 5—20 мин с 40—55-минутной выдержкой их в аэрозоле после прекращения распыления препарата. Время всей экспозиции 55—60 мин. Количество растворителя определяют исходя из производительности генератора, чтобы обеспечить экспозицию.

Для дезинфекции яиц и выводимого молодняка в инкубаториях, а также в хозяйствах, неблагополучных по пуллорозу-тифу, применяют аэрозоль 5 %-ного гексахлорофена в триэтиленгликоле (разработано во ВНИИВС). Для приготовления 5 %-ного гексахлорофена растворяют 50 г его в 1 л подогретого до 70—80°C триэтиленглиоля. После полного растворения жидкость фильтруют и распыляют в дозе 15 мл/м<sup>3</sup> инкубационного, выводного шкафов или помещения. Экспозиция во всех случаях 30 мин.

Обработку проводят четырехкратно: в инкубаторе сразу после закладки яиц; в выводном шкафу после переноса эмбрионов (на 19—20-й день) для вывода; за 1 ч до выборки (при этом вентилятор должен быть выключен) и в сортировочном зале.

Для распыления используют аэрозольные насадки ТАН или ПВАН, краскораспылитель КРУ-1, САГ-1 и др.

**Колибактериоз и респираторный микоплазмоз.** Возбудители этих инфекций, как и возбудитель пуллороза-тифа, передаются через яйцо, а в птичниках в основном распространяются аэрогенным путем. Поэтому аэрозоли препаратов применяют в цехах птицефабрик и во время вывода цыплят по той же схеме и в тех же дозах, как и при пуллорозе-тифе, используя следующие препараты: при колибактериозе — неомицин, ампициллин, олеморфоциклин; при респираторном микоплазмозе — морфоциклин, фармазин, тилозин, олеморфоциклин; при смешанной инфекции — олеморфоциклин или любой из перечисленных антибиотиков, активных по отношению к микоплазмам, но в сочетании с неомицином или растворенным на серебряной воде.

Аэрозоли антимикробных препаратов применяют в цехах птицефабрики, в хозяйствах, неблагополучных по бактериальным респираторным заболеваниям, с лечебно-профилактической и лечебной целями, используя наиболее активные препараты в дозе не менее 0,25 г/м<sup>3</sup>. Получают аэрозоли генераторами САГ-1 из расчета 2—3 генератора на 1000 м<sup>3</sup> помещения. Помещения большо-

го объема разгораживают полиэтиленовой пленкой на две половины и обрабатывают птиц сначала в одной половине, а затем в другой.

В облаке лекарственного аэрозоля птица всех возрастов находится 40—45 мин (с момента полного распыления раствора), поэтому в каждый генератор направляют такое количество раствора, которое можно распылить за 15—20 мин. Общее время экспозиции до включения вентиляторов 55—60 мин. Обслуживающий персонал в момент обработки птицы не должен находиться в помещении.

Аэрозольную обработку цыплят в батарейном цехе (бройлерниках) и акклиматизаторах с профилактической целью проводят 2—3 дня подряд в следующих случаях: перед переводом из одной возрастной группы в другую, перед или после проведения противовирусных прививок и при других возможных стрессовых воздействиях. Обычно обработку приурочивают согласно принятой технологии производства к следующим срокам выращивания птицы: 28—30 дней, 50—53 дня и, по показаниям, в 78—80 дней.

С лечебными целями аэрозольную обработку проводят несколько раз по 3 дня подряд с перерывами по 4 дня до прекращения болезни.

**Пастереллез.** Аэрозольную терапию при пастереллезе птиц проводят в цехах птицефабрик, используя один из препаратов: бензилпенициллин, неомицин, ампициллин, тетрациклин, левомицетин-сукцинат (водорастворимая соль левомицетина) и др. в дозах не менее 0,25 г, или 250 000 ЕД/м<sup>3</sup>, по той же схеме, как и при колибактериозе (с лечебной целью).

**Инфекционный ларинготрахеит и колибактериоз.** Инфекционный ларинготрахеит чаще протекает в ассоциации с колибактериозом и респираторным микоплазмозом, поэтому для аэрозольной терапии используют средства, эффективные в отношении вируса, кишечной палочки и микоплазм. С этой целью хорошо зарекомендовали себя аэрозоли йодтриэтиленгликоля (разработано во ВНИИВС).

Для приготовления 1 л йодтриэтиленгликоля берут 300 г йода кристаллического, 160 г йодистого калия, 915 мл триэтиленгликоля и тщательно перемешивают до полного растворения. Препарат можно готовить заранее при условии его хранения в герметически закрытой

посуде (стеклянной, пластмассовой или эмалированной) в темном месте при комнатной температуре.

При распылении готовят рабочий раствор, для чего к 1 л йодтриэтиленгликоля добавляют 20 мл молочной кислоты и 2 л чистой водопроводной воды. Рабочий раствор йодтриэтиленгликоля распыляют генератором САГ-1 или РССЖ в дозах: цыплятам 15—25-дневного возраста 2,8 мл/м<sup>3</sup>, цыплятам до 35-дневного возраста 2,7 мл/м<sup>3</sup> и цыплятам старших возрастов 2,5 мл/м<sup>3</sup>.

Распыление проводят в три цикла по одному разу в день: в первый и второй циклы — по 3 дня подряд с перерывом между ними по 2 дня и третий цикл после 4-дневного перерыва 2 дня подряд. Продолжительность всех трех циклов распыления, включая и перерывы, составляет 12 дней.

Йодтриэтиленгликоль распыляют в течение 10 мин, после чего птичник в течение 25 мин оставляют герметизированным. После распыления и 25-минутной экспозиции птичник тщательно проветривают.

Достаточно высокий лечебно-профилактический эффект при этих инфекциях достигают от применения аэрозолей антибиотиков, активных по отношению к кишечной палочке и микоплазмам, но с обязательным растворением препаратов на 10 %-ной эмульсии аквитала с таким расчетом, чтобы на 1 м<sup>3</sup> приходилось 250 000 ЕД, или 25 мг, антибиотика и 0,5—1,0 мл аквитала.

**Аспергиллез и кандидамикоз.** При аспергиллезе лечебно-профилактические мероприятия (ингаляции фунгистатиками) назначают суточным цыплятам в инкубатории и при необходимости в цехах выращивания, используя полиеновые антибиотики: амфотерицин В, леворин, нистатин, а также однохлористый йод и йодтриэтиленгликоль. Помещение в инкубатории для аэрозольной обработки цыплят должно быть оборудовано приточно-вытяжной вентиляцией (разработано во ВНИИВП и ВНИИВС).

Аэрозолями одного из указанных препаратов обрабатывают суточных цыплят после сортировки в герметичной комнате инкубатория.

Антибиотики применяют в дозе: амфотерицин В — 250 000 ЕД/м<sup>3</sup>, леворин и нистатин — 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>, 5 %-ный однохлористый йод — 5—10 мл/м<sup>3</sup>. Экспозиция для этих препаратов 30—45 мин с начала распыления. Йодтриэтиленгликоль в разведении с водой 1 : 1 распыля-

ют 5 мин из расчета 1,3 мл/м<sup>3</sup> с последующей выдержкой цыплят в аэрозоле еще 13 мин. По окончании обработки цыплят камеру проветривают 30 мин, затем цыплят переводят в цех выращивания.

В птичниках аэрозоли фунгистатиков применяют с профилактической целью в первые дни после посадки птицы.

Антибиотики применяют 2—3 дня подряд в дозах: амфотерицин В — 150 000 ЕД, леворин и нистатин по 250 000 ЕД на 1 м<sup>3</sup>; 5%-ный однохлористый йод — из расчета 5 мл/м<sup>3</sup>, йодтриэтиленгликоль (в разведении с водой 1:1) — 4 дня подряд в дозе 0,9 мл/м<sup>3</sup>. Экспозиция 30—40 мин с момента распыления препарата.

С лечебной целью фунгистатики применяют тем же методом и в тех же дозах 3—5 дней подряд с 2—3-дневными перерывами до прекращения выделения больной птицы.

Высокий лечебный эффект при аспергиллезе достигается от применения аэрозолей йодистого алюминия (см. «Конденсационные аэрозоли»), схема применения такая же, как и других фунгистатиков.

С терапевтической целью при кандидамиозе применяют: аэрозоли противогрибных антибиотиков в инкубатории сразу после выемки и сортировки птицы: амфотерицина В — 250 000 ЕМ/м<sup>3</sup>, нистатина или леворина — 500 000 ЕД/м<sup>3</sup>, аэрозоли 5—10 %-ного однохлористого йода — 5—10 мл/м<sup>3</sup>, аэрозоли 0,5—1 %-ного водного раствора йода из расчета 5—10 мл/м<sup>3</sup>, аэрозоли 2 %-ного водного раствора борной кислоты из расчета 3—5 мл/м<sup>3</sup>. Препараты распыляют генераторами САГ-1, экспозиция 55—60 мин.

Кроме аэрозолей фунгистатиков, могут быть использованы аэрозоли йодистого алюминия и препараты в виде добавок в корм или питьевую воду: метилвиолет, генцианвиолет, раствор медного купороса и др.

**Стрептококкоз.** Основное перезаражение цыплят энтерококками, как указывает А. Н. Борисенкова (1982), происходит в инкубатории во время вывода, поэтому применение аэрозолей активных препаратов в этот период может профилактировать стрептококкоз. С этой целью применяют неомицин, левомицетин или тетрациклин в дозах 1 000 000 ЕД/м<sup>3</sup> в выводном инкубаторе и в дозах 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> при второй обработке цыплят в

помещениях для сдачи-приемки молодняка. Режим обработки такой же, как и при пуллорозе-тифе цыплят.

**Стафилококкоз.** Основным звеном в распространении стафилококкоза служит инкубаторий (А. Н. Борисенкова, 1982). Во время вывода цыплят количество стафилококков в воздухе выводного шкафа увеличивается. Вследствие аэрогенного перезаражения на выводе у 80—90 % цыплят 3—10-дневного возраста со слизистой оболочки дыхательных путей выделяют патогенные стафилококки. Поэтому, как и при стрептококкозе, применение аэрозолей эффективных препаратов во время вывода цыплят может профилактировать данную болезнь. Для ингаляций применяют неомицин и бензилпенициллин в дозах 1 000 000 ЕД/м<sup>3</sup> в выводном инкубаторе и в дозах 500 000 ЕД/м<sup>3</sup> при второй обработке цыплят в помещениях для сдачи-приемки молодняка. Режим обработки такой же, как и при пуллорозе-тифе.

**Спирохетоз.** Аэрозольную терапию при спирохетозе проводят в случае возникновения болезни в хозяйстве, используя для этой цели один из препаратов: тилозин, фармазин, фрадифос, морфоциклин, олеморфоциклин. Их растворяют в охлажденной прокипяченной воде перед началом обработки птиц. Препараты распыляют в неблагополучном по спирохетозу птичнике в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> 1 раз в сутки 2 дня подряд генераторами САГ-1. Экспозиция 55—60 мин.

## КОНДЕНСАЦИОННЫЕ АЭРОЗОЛИ

Использование ветеринарными специалистами высокопроизводительных аэрозольных генераторов и широкое применение дисперсионных аэрозолей (лечебных и вакцинальных) в какой-то мере способствовали уменьшению использования в птицеводстве конденсационных аэрозолей, хотя в ряде случаев их применение помогает успешно бороться с многими респираторными болезнями птиц. Следует заметить, что конденсационные аэрозоли, применяемые с лечебно-профилактической и дезинфицирующей целями при респираторных болезнях птиц, относительно дешевы и просты в получении. Основной их недостаток — трудоемкость, которая в определенной степени снижается, когда испарение препаратов проводят в заборных вентиляционных шахтах, из которых аэрозоль поступает в помещение по воздухово-

дам приточной вентиляции. При этом надо помнить, что конденсационные аэрозоли химических веществ образуются вследствие конденсации имеющихся в воздухе пересыщенных водяных паров и, следовательно, их эффективность определяется относительной влажностью воздуха — чем она выше, тем эффективность больше. Поэтому и целесообразнее применять их в сезоны года с повышенной влажностью (весна, осень) или же повышать влажность искусственно, путем распыления воды.

Имеется множество рецептов и схем применения конденсационных аэрозолей, используемых для дезинфекции инкубационных яиц, для ингаляций птице и одновременной санации воздуха птицеводческих помещений при колибактериозе, респираторном микоплазмозе, пастереллезе, инфекционном ларинготрахеите и др. Наибольшего внимания заслуживают аэрозоли йодистого алюминия, однохлористого йода, хлорскипида, формальдегида с хлором, хлора и некоторых других компонентов.

**Аэрозоль йодистого алюминия.** Соотношение веществ, из которых получается аэрозоль: йод кристаллический — 1,0 и алюминиевая пудра — 0,1.

Весовое количество веществ находится в зависимости от необходимости концентрации йода, которая может быть от 0,1 до 0,5 г/м<sup>3</sup> помещения и более. Чаще всего (например, при респираторном микоплазмозе, колибактериозе, инфекционном ларинготрахеите и др.) используют йод в концентрации 0,3 г/м<sup>3</sup> и, следовательно, берется 0,03 алюминиевой пудры, тогда как при аспергиллезе наиболее эффективная концентрация йода — не менее 0,5 г/м<sup>3</sup>.

Кристаллический йод тщательно растирают в фарфоровой ступке до порошкообразного состояния и развешивают по 25 г и более (экзотермическая реакция смеси заканчивается полностью при навесках йода не менее 25 г), на каждую навеску йода готовят навеску алюминиевой пудры — 2,5 г и более. Порошок йода засыпают в конические глиняные, стеклянные или эмалированные чашки, в которые добавляют (путем смешивания) алюминиевую пудру. Чашки на металлических или керамических поддонах (если пол в помещении не цементный) размещают по птичнику в шахматном порядке и начиная с противоположного конца от выхода,

в смесь добавляют горячую воду (на 25 г йода 1—1,5 мл). При добавлении воды начинается интенсивная реакция, при которой возможно самовоспламенение смеси.

М. Н. Дорошко, А. П. Байдевлятов (1972) рекомендуют подобные ингаляции при респираторном микоплазмозе и других респираторных болезнях птиц. Птица должна находиться в аэрозоле 25—30 мин, затем помещение проветривают. Такую фумигацию повторяют несколько раз с интервалами 3—4 дня.

С профилактической целью при респираторных болезнях птиц аэрозоль йодистого алюминия применяют один раз в неделю. Как показывают практические наблюдения, экспозицию можно увеличить до 50 мин.

**Аэрозоль однохлористого йода.** Безаппаратный метод получения аэрозоля однохлористого йода предложен Б. Л. Дубовым и др. (1976). Применяют для санации воздуха птицеводческих помещений в присутствии птицы и с лечебно-профилактическими целями при многих, в том числе вирусных, инфекциях птиц.

Для получения аэрозоля и равномерного его распределения в помещении расставляют в шахматном порядке термостойкие емкости из индифферентного материала (стекло, керамика и др.), в которые наливают однохлористый йод и добавляют металлический алюминий в соотношении: 10 мл однохлористого йода и 1 г алюминия. Через 20—30 с начинается термическая реакция с выделением туманообразного аэрозоля однохлористого йода буро-вишневого цвета. Продолжительность и интенсивность реакции зависят от количества компонентов: при уменьшенном количестве однохлористого йода и завышенном количестве алюминия реакция идет чрезвычайно интенсивно со вспениванием и разбрызгиванием жидкости; при малом количестве алюминиевой проволоки процесс идет медленно, алюминий вступает в реакцию полностью, но увеличивается экспозиция.

Способ безаппаратного получения аэрозоля однохлористого йода, как считают авторы, прост и экономичен, так как не требует специальных генераторов, дополнительных средств и затрат труда, высокоэффективен для снижения проявления многих респираторных болезней, что открывает широкие возможности для использования его в ветеринарной практике.

**Аэрозоль хлорскипидара** применяют для дезинфек-

ции воздуха в присутствии птицы и для санации верхних дыхательных путей птиц. Аэрозоль получают при взаимодействии хлорной извести и скипидара в соотношении 4 : 1 или 5 : 1. Для этой цели используют сухую хлорную известь с активностью не менее 25 % хлора из расчета 2 г хлорной извести и 0,5 г скипидара на 1 м<sup>3</sup> помещения. Препараты смешивают в эмалированных ведрах. Необходимое количество препаратов распределяют так, чтобы каждое ведро приходилось на 500 м<sup>3</sup>. Ведра равномерно расставляют в среднем проходе помещения (А. П. Березнев, 1979).

**Аэрозоль хлора** получают при взаимодействии соляной кислоты и перманганата калия. На 1 м<sup>3</sup> помещения берут 0,3 г перманганата калия и 1,5 мл соляной кислоты. Экспозиция 30 мин.

## ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С АЭРОЗОЛЯМИ

В связи с увеличением применения аэрозолей в птицеводстве возрастаёт возможность контакта людей с распыляемыми веществами как в лабораторных условиях, так и на производстве.

В лаборатории все работы с аэрозолями проводят в герметичных камерах или применяют защитные приспособления (вытяжные шкафы, очки, перчатки, респираторы). При работе с аэрозолями в условиях производства нужно постоянно контролировать воздух в птицеводческих помещениях. Детально этот вопрос изучен для аэрозолей антибиотиков. Максимальное количество антибиотиков в воздухе птицеводческих помещений в присутствии человека не должно превышать предельно допустимых концентраций для рабочей зоны производственных помещений (ПДК р.з.), рекомендованных санитарно-техническими нормами (СН-245—71).

Для антибиотиков, которые наиболее часто применяют в ветеринарии, установлены следующие нормы ПДК р. з.: пенициллин, неомицин, стрептомицин и группа тетрациклина — 0,1 мг/м<sup>3</sup>, левомицетин — 0,2 мг/м<sup>3</sup>.

Воздух, содержащий антимикробные препараты, из выводных шкафов удаляют с помощью принудительной вентиляции за пределы здания. При распылении препарата в помещении за птицей наблюдают через окно. Входить в помещение разрешается только в противога-

зе или после проветривания. При этом концентрации антибиотиков в помещении должны быть снижены до предельно допустимых, рекомендованных санитарно-техническими нормами. Это достигается 30-минутной вентиляцией после обработки цыплят в помещении инкубатория и вентиляцией в течение 1 ч в птичнике.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭРОЗОЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Первые производственные испытания эффективности аэрозольного применения лекарственных веществ были проведены в ГППЗ «Маркс» Саратовской области, неблагополучном по респираторному микоплазмозу. В этих целях был использован отечественный антибиотик — морфоциклин, активный в отношении микоплазм.

Обработку цыплят аэрозолями морфоциклина проводили в выводных инкубаторах согласно вышеописанным дозам и схемам.

В результате этого сохранность молодняка в хозяйстве повысилась с 80,5 % в 1968 г. до 95,5 % в 1969 г. и с тех пор респираторный микоплазмоз в данном хозяйстве больше не регистрировали.

В 1970 г. в этом хозяйстве испытали аэрозоли олеморфоциклина против колибактериоза цыплят. И в данном случае аэрозоли препарата оказались весьма эффективными и быстро купировали болезни. Сохранность цыплят в группах, обработанных аэрозолями алеморфоциклина, была на 5—7 % выше, чем в контрольных группах.

За три года (1969—1971) в ГППЗ «Маркс» аэрозоли морфоциклина и олеморфоциклина применили на 470 тыс. цыплят. Сохранность молодняка составила в 1969 г. 95,5 %, в 1970 г. — 98,2 и в 1971 г. — 98,3 % против 80,5 % в 1968 г. При эффективности метода 72—79 руб. на 1000 обработанных птиц экономический эффект составил 35 тыс. руб.

Аэрозоли неомицина для профилактики пуллорозатифа испытали в птицеводческом совхозе «Заокский» Тульской области, в котором отход цыплят от этой болезни до 30-дневного возраста составлял 7—9,5 %. После применения аэрозолей неомицина во время вы-

вода цыплят их отход снизился до 1,5—2 %, т. е. на 5,5—7,5 %.

После этих производственных опытов аэрозоли антимикробных препаратов стали очень широко применяться в птицехозяйствах страны.

Например, в птицеводческих хозяйствах Вологодской и Горьковской областей на многомиллионном поголовье применили аэрозоли неомицина для профилактики пуллороза-тифа и колибактериоза. Во всех случаях резко сокращался отход цыплят до 30-дневного возраста (от 3 до 6 %) по сравнению с необработанной птицей и среди леченых цыплят обнаруживали лишь единичные случаи заболеваний.

Так, в 1973 г. в птицеводческих хозяйствах Горьковского треста «Птицепром» аэрозолями антимикробных препаратов было обработано 3,17 млн. молодняка птицы. Это позволило дополнительно сохранить 2,3 % цыплят и получить экономический эффект более 360 тыс. руб. В хозяйствах Куйбышевского треста «Птицепром» в том же году от применения аэрозолей антимикробных препаратов был получен экономический эффект более 222,5 тыс. руб. Аналогичные результаты были получены в птицехозяйствах Ленинградской, Московской, Саратовской, Новгородской областей, Ставропольского и Краснодарского краев, Белорусской и Таджикской республик и во многих других регионах страны.

А. Г. Резвых (1980) сообщает о высокой эффективности аэрозолей антимикробных средств при респираторных болезнях птиц (респираторный микоплазмоз, колисептицидия). Препараты применяли с учетом чувствительности возбудителей болезни. Окситетрациклин, стрептомицин, морфоциклин распыляли в дозах 200—250 мг/м<sup>3</sup>, тилан-60, фармазин, спектам—100—120, фуразолидон, левомицетин—150, сульфаниламидные препараты—300, витамин С—1 г и В<sub>1</sub>—5 мг/м<sup>3</sup>.

С профилактической целью во время вывода цыплят обрабатывали морфоциклином, фармазином или спектамом. Затем обработку проводили в цехах выращивания с 6-дневного возраста и далее один раз в 7—10 дней. Перорально антимикробные средства применяли согласно существующим дозам. Результаты опыта приведены в таблице 31.

31. Сравнительная эффективность аэрозольного и перорального способов применения антимикробных средств при респираторных болезнях птиц

Препараты	и л цыплят	Пало цыплят					
		всего	от колицепти- цемии		от респиратор- ного микоплаз- моза		
			число	%	число	%	
<i>Аэрозольное применение</i>							
Окситетрациклин	47560	2806	25	0,9	20	0,7	
Фуразолидон	41840	2552	28	1,1	18	0,7	
Левомицетин	50350	2920	38	1,3	26	0,9	
Стрептомицин	34710	2152	39	1,8	49	2,3	
Тилозин	40860	2163	16	0,7	5	0,2	
Фармазин	47610	2375	19	0,8	7	0,3	
<i>Пероральное применение</i>							
Окситетрациклин	42100	4741	383	8,0	426	9,2	
Фуразолидон	49900	4205	311	7,4	354	8,4	
Левомицетин	47560	4370	388	7,8	282	6,4	
Стрептомицин	56800	5623	596	10,6	702	12,5	
Контроль	51400	6305	1146	18,2	987	15,6	

Данные таблицы 31 наглядно показывают преимущество ингаляционного способа применения антимикробных препаратов при респираторных болезнях птиц по сравнению с пероральным (дача с кормом). В первом случае резко уменьшился общий отход птиц и особенно от колибактериоза и респираторного микоплазмоза.

Г. Е. Афанасьева (1979) провела производственные испытания аэрозолей ампициллина в сочетании с этакридином лактатом в птицеводческих хозяйствах Новгородской области и Белорусской ССР на поголовье 200 000 цыплят. Ампициллин в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> распыляли в выводном инкубаторе и после сортировки или же применяли сочетание препаратов в дозах по 125 мг/м<sup>3</sup> каждого.

В результате обработок в птицеводческих хозяйствах Новгородского треста «Птицепром» сохранность 32-дневных цыплят была выше на 2—5 %, а увеличение живой массы — на 1,5—0,8 % по сравнению с

контрольными группами, которым препараты задавали с кормом. При обследовании 10 % цыплят в 55-дневном возрасте ККРА в опытных группах реагировало положительно 0,47—0,8 %, в контрольных — 1—2,5 %.

В ППЗ «Правда» Белорусской ССР сохранность цыплят до 30-дневного возраста в опытных группах была выше на 1,87 %, а увеличение живой массы на 0,7—1,4 % по сравнению с контрольными группами. При обследовании цыплят в 55-дневном возрасте ККРА в опытных группах положительно реагировало 0,12 %, в группах, которые обрабатывали аэрозолем неомицина, — 0,16 %, а ранее (в необработанных группах) реагировало до 0,7—1,0 % цыплят.

Аэрозоли антимикробных средств оказались высокоэффективными и при спирохетозе кур. Так, А. З. Абайханов (1982) испытал в условиях производства: морфоциклин, олеморфоциклин, тилозин и фармазин, сравнив аэрозольный и пероральный способы применения. Аэрозольно препараты применили в дозах 250 мг/м<sup>3</sup> 2 дня подряд, с кормом 50 мг/кг 5 дней подряд (табл. 32).

### 32. Сравнительная эффективность применения при спирохетозе кур тилозина в виде аэрозолей и при пероральном назначении

Способ применения	Число птиц	Отход кур от спирохетоза по дням от начала заболевания											Пало птиц от спирохетоза и всего
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Аэрозоль	8007	41	40	30	12	4	1	0	0	0	0	0	128
С кормом	8000	43	46	46	15	5	3	2	3	1	3	1	162
		42	40	44	40	32	27	24	16	8	3	0	276
		48	47	50	50	43	40	30	22	14	7	2	359

П р и м е ч а н и е: Числитель — отход кур от спирохетоза, знаменатель — общий отход птицы (в том числе и от других болезней).

Из данных таблицы 32 видно, что при вспышке спирохетоза (8007 птиц в птичнике) аэрозольное применение тилозина оказалось значительно эффективнее, чем пероральное. Например, при аэрозольтерапии спирохетоза птиц тилозином от этой болезни пало 128 кур, а общий отход составил 162 птицы. При даче антибиотика с кормом (второй птичник, также 8000 кур) от

спирохетоза пало 276 кур, а всего 359 голов. При этом в первом случае (двухдневная аэрозольтерапия) было израсходовано 1500 г препаратов, тогда как во втором случае (дача тилозина с кормом) — 4140 г, или в 2,5 раза больше. Кроме того, аэрозоли препарата очень быстро купировали заболевание, и отход птиц от спирохетоза прекратился на 4-й день с начала лечения, тогда как при пероральном применении антибиотика отход птиц от спирохетоза прекратился лишь на 8-й день.

Преимущество аэрозольной терапии перед пероральным применением при спирохетозе птиц и в том, что быстрее восстанавливается яйценоскость кур. Так, за 19 дней яйцекладки от кур, которые не болели, было получено 67 219 яиц, от кур, обработанных аэрозолем тилозина, — 45 043 и от птиц, получавших антибиотик с кормом, — 32 219 яиц.

Таким образом, в ряде случаев аэрозольный метод применения лекарственных средств при болезнях птиц намного эффективнее перорального (с кормом или водой). Это преимущество складывается из получения лучшего лечебно-профилактического эффекта, причем в более сжатые сроки, и уменьшения расхода антимикробных средств.

Следует заметить, что аэрозольный метод применения антимикробных средств в целях терапии и профилактики болезней птиц прошел широкое и детальное испытание временем (более 10 лет), что указывает на его жизненность, высокую эффективность и глубокую научную обоснованность. Данный метод находится под постоянным вниманием ученых ВНИВИП, ВНИИВС и МВА, постоянно совершенствуется (подбираются новые, более эффективные, препараты, разрабатываются оптимальные схемы применения аэрозолей, увязываемые с технологией выращивания птицы и т. д.) и, несомненно, сыграет большую роль в охране здоровья птиц, что явится определенным вкладом при решении общенародной Продовольственной программы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие ветеринарная фармакология особенно интенсивно развивалась в трех направлениях:

разработки оптимальных способов введения лекарственных средств;

изучения распределения химиопрепаратов в организме животных и повышения их эффективности (фармакокинетика);

повышения иммунологической реактивности организма с помощью лекарственных средств (иммунофармакология).

Так, при развитии первого направления в настоящее время разработан и широко внедрен в производство ингаляционный метод применения лекарственных препаратов, среди которых антимикробные вещества занимают главное направление. В промышленном птицеводстве данный метод в ряде случаев стал уже неотъемлемым технологическим звеном при выращивании птицы. Наукой и практикой убедительно доказано, что использование антимикробных средств в форме аэрозолей при респираторных болезнях птиц намного эффективнее всех других методов применения препаратов. Дальнейшее совершенствование ингаляционного метода химиотерапии и профилактики болезней птиц предусматривает глубокие теоретические исследования аэродисперсных систем как в процессе диспергирования лекарственных средств, так и их распределения в крупных птицеводческих комплексах, изыскания наиболее оптимальных сроков применения аэрозолей химиопрепаратов, разработки новых, наиболее эффективных средств и аэрозольной аппаратуры.

Изучение фармакокинетики антимикробных препаратов в организме птиц позволило предложить производству наиболее оптимальные дозы лекарственных средств при той или иной болезни птиц, повысить эффективность целого ряда препаратов путем их комплексного применения и использования различных био-

стимуляторов. Одновременно с этим фармакокинетика дает ответ на вопрос о сроках убоя птицы на мясо. Значение фармакокинетики трудно переоценить. Не случайно Г. Я. Кивман и др. (1982) указывают, что в настоящее время трудно представить себе разработку методики применения нового химиотерапевтического препарата без использования данных о его кинетике в организме. Можно думать, считают авторы, что фармакокинетика, в том числе вопросы биодоступности лекарственных средств, имеет основание стать самостоятельной наукой.

Проблема стимуляции иммунологической реактивности организма в последнее время приобретает все большее значение в современной иммунологии и фармакологии, так как позволяет повышать защитные силы организма (факторы неспецифической резистентности) и иммунологический ответ организма на введенный вакциновый антиген. Изменение силы и характера иммунологического ответа в желательную для организма сторону может быть достигнуто с помощью различных химических и биологических средств. Эта проблема настолько важна, что уже в настоящее время сформировалась целая отрасль науки — иммунофармакология, «ведущая поиском, синтезом и апробацией средств, способных влиять на иммунитет». Развиваются новые направления в регуляции иммунорецепторов для их угнетения и стимуляции. В этой связи каждый вновь предлагаемый лекарственный препарат, в том числе и антимикробный, должен быть проверен на иммуностимулирующее и особенно иммунодепрессивное действие, как это уже сделано в отношении некоторых антибиотиков на примере иммунологического ответа при вакцинации птиц против ньюкаслской болезни, инфекционного ларинготрахеита, пастереллеза, спирохетоза и др. Причем эти тесты оценки влияния лекарственных средств на иммунологическую реактивность организма животных должны непременно войти в ветеринарно-фармакологические требования, предъявляемые к новым препаратам.

Можно с уверенностью предположить, что и в дальнейшем эти три направления ветеринарной фармакологии будут бурно развиваться. Этого требует жизнь.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

- Артемьев С. А. Колибактериоз птиц. — Л.: Колос, 1977, 95 с.
- Байдевлятов А. Б., Ольховик Л. А., Дорошко И. Н. Система ветеринарно-санитарных мероприятий в промышленном птицеводстве. — Киев: Урожай, 1975, 222 с.
- Березнев А. П. Обеззараживание яиц в период инкубации и вывода цыплят аэрозолями химических препаратов/В кн.: Проблемы ветеринарной санитарии. М., 1974, с. 152—160.
- Бессарабов Б. Ф., Дьяконова Е. В. Методические указания по применению аэрозолей антибиотиков, химиотерапевтических препаратов, витаминов для профилактики и терапии респираторных болезней птиц. — М., 1975, 30 с.
- Борисенкова А. Н. Профилактика пастереллеза птиц. — М.: Россельхозиздат, 1979, 87 с.
- Генетика лекарственной устойчивости бактерий/А. Г. Кудлай, В. Ф. Чубков, М. Г. Оганесян — М.: Медицина, 1972, 255 с.
- Грошева Г. А., Серебряков А. С. Профилактика респираторных заболеваний птицы. — М.: Россельхозиздат, 1978, 63 с.
- Евдокимов П. Д. Фармакология антибиотиков и их применение в клинической ветеринарии. — Л., 1981, 87 с.
- Закомырдин А. А. Ветеринарно-санитарные мероприятия в промышленном птицеводстве. — М.: Колос, 1981, 272 с.
- Исаев Ю. О методах и технике дезинфекции инкубационных яиц. — Птицеводство, 1977, № 4, с. 31—33.
- Кивман Г. Я., Рудзит Э. А., Яковлев В. П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов. — М.: Медицина, 1982, 256 с.
- Лебедева А. И., Конопатов Ю. В. Влияние пролонгированных антибиотиков на иммунитет кур при пастереллезе. — Науч. тр. ВНИТИП, 1977, т. 43, с. 163—166.
- Профилактика болезней птиц/Ф. С. Кудрявцев, В. П. Зеленский, А. И. Малыгин. — Л.: Колос, 1981, 199 с.
- Рахманина И. А., Грошева Г. А., Шубин В. А. Меры профилактики и борьбы с колисептициемией птиц/В кн.: Профилактика болезней в промышленном животноводстве. М.: Колос, 1977, с. 147—152.
- Резых А. Г. Лекарственные препараты при респираторных заболеваниях птицы. — Птицеводство, 1980, № 9, с. 31—32.
- Сидоров И. В. Лекарственные вещества в птицеводстве. — М.: Колос, 1976, 240 с.
- Справочник ветеринарного врача птицеводческого предприятия/ Н. В. Кожемяка, Ф. С. Кудрявцев, Г. А. Грошева и др. — М.: Колос, 1982, 303 с.
- Ярных В. С. Аэрозоли в ветеринарии. — М.: Колос, 1972, 352 с.

## О ГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
Антимикробные препараты . . . . .	5
Антибиотики . . . . .	7
Пенициллины . . . . .	12
Тетрациклины . . . . .	19
Макролиды . . . . .	26
Аминогликозиды . . . . .	29
Левомицетины . . . . .	33
Полиеновые антибиотики . . . . .	34
Сульфаниламидные препараты . . . . .	36
Нитрофурановые препараты . . . . .	40
Другие антимикробные препараты . . . . .	43
Влияние некоторых факторов на резорбцию и активность антимикробных средств . . . . .	47
Выбор антимикробных средств . . . . .	52
Влияние антимикробных препаратов на организм птиц . . . . .	59
Токсическое действие антимикробных препаратов . . . . .	61
Специфическое побочное действие . . . . .	82
Неспецифическое побочное действие . . . . .	83
Оценка безвредности антимикробных средств . . . . .	83
Повышение эффективности антимикробных препаратов и предупреждение резистентности бактерий к ним . . . . .	90
Методы повышения эффективности антимикробных средств	90
Предупреждение резистентности у бактерий к антимикробным препаратам . . . . .	100
Пероральное применение антимикробных средств . . . . .	108
Дозирование антимикробных препаратов при оральном применении . . . . .	109
Применение антимикробных средств при некоторых болезнях . . . . .	111
Ингаляционные аэрозоли . . . . .	128
Понятие об аэрозолях, методы их получения и изучения . . . . .	130
Научные основы аэрозольтерапии и профилактики . . . . .	136
Аэрозольная терапия и профилактика при отдельных болезнях	156
Конденсационные аэрозоли . . . . .	162
Техника безопасности при работе с аэрозолями . . . . .	165
Эффективность аэрозолей лекарственных препаратов, применяемых в производственных условиях . . . . .	166
Заключение . . . . .	171
Указатель литературы . . . . .	173

**Владимир Дмитриевич Соколов**

**АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА В ПТИЦЕВОДСТВЕ**

Заведующий редакцией *В. Г. Федотов*

Редактор *В. Н. Сайтаниди*

Художественный редактор *М. Д. Северина*

Технические редакторы *В. И. Смирнова, С. В. Фельдман*

Корректоры *В. И. Хомутова, Т. Р. Сидорова, Н. М. Фишкис*

**ИБ № 3606**

Сдано в набор 19.03.84. Подписано к печати 31.07.84. Т-10665. Формат 84×103<sup>1/32</sup>.  
Бумага тип. № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 9,24.  
Усл. кр.-отт. 9,55. Уч.-изд. л. 9,83. Изд. № 119. Тираж 15 000 экз. Заказ № 2639.  
Цена 40 коп.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Колос»,  
107807, ГСП, Москва, Б-53, ул. Садовая-Спасская, 13.

Областная типография управления издательств, полиграфии и книжной торговли  
Ивановского облисполкома, 153628, г. Иваново, ул. Типографская, 6.