ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У НОРОК

О. М. П'ятничко, канд. с.-г. наук,
Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук,
Н. В. Шкодяк, канд. вет. наук,
Л. Л. Островська, канд. вет. наук,
О. А. Максимович, науковий співробітник

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна
opiatnychko@ukr.net

У статті представлено результати досліджень ефективності полікомпонентного препарату Ніфулін (порошок для перорального застосування) при лікуванні гострої шлунково-кишкової інфекції у норок. Активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) препарату є метронідазол, фуразолідон та окситетрацикліну гідрохлорид. Дослідження проводили на 135 хворих на гостру кишкову інфекцію норках стандартної темно-коричневої породи, віком від 4 до 5 місяців. Для виділення та ідентифікації збудників захворювання від хворих на кишкову інфекцію норок відбирали зразки калових мас, а від трупів – зразки паренхіматозних органів. На основі клінічних ознак захворювання та результатів бактеріологічного дослідження біоматеріалу був поставлений діагноз – сальмонельоз. Тест на чутливість бактерій-ізолятів до окситетрацикліну показав високу ступінь чутливості виділених штамів сальмонел до цього антибіотика.

Препарат Ніфулін застосовували перорально з кормом у дозі 0,3 г препарату на 1 кг маси тіла 3 рази на добу протягом 3 діб. Для лабораторних досліджень від 10 тварин відбирали кров до лікування та на 10-у добу від останнього застосування препарату.

До початку лікування морфологічними дослідженнями зразків крові хворих норок встановлено значне збільшення кількості лейкоцитів, а у лейкоформулі, підвищену кількість паличкоядерних нейтрофілів, зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів та збільшення кількості лімфоцитів. Біохімічними дослідженнями сироватки крові (СК) виявлено зниження вмісту загального білка, підвищення активності ферментів переамінування (АлАТ, АсАТ) та збільшення концентрації сечовини і креатиніну, в порівнянні з показниками фізіологічної норми.

На 10 добу після проведеної антибіотикотерапії гематологічними дослідженнями встановлено достовірне зменшення кількості лейкоцитів на 65,4 %, кількості паличкоядерних нейтрофілів в 1,3 раза та лімфоцитів – в 1,9 рази, збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів в 1,4 рази. Біохімічними дослідженнями СК встановлено достовірне збільшення вмісту загального білка на 18%, активності ферментів АсАТ та АлАТ перевищували фізіологічні межі, відзначали зростання активності АсАТ в 1,8 раза, що можна пояснити, як наслідок перенесеної хвороби, так і впливом антибіотиків на функціональний стан печінки норок. При цьому виявлено зниження вмісту сечовини в 1,3 раза та креатиніну в 1,5 раза, значення цих показників нормалізувалися, що свідчило про відновлення фізіологічного стану норок.

У результаті проведеного лікування у норок поступово зникли клінічні ознаки захворювання: припинилася діарея, нормалізувалася температура тіла, частота дихання, покращився загальний стан. У більшості тварин (130 голів) наступило клінічне одужання.

Під час застосування препарату Ніфулін проявів побічних реакцій чи негативних явищ у піддослідних норок не було зафіксовано.

Ключові слова: НОРКИ, ПРЕПАРАТ «НІФУЛІН», САЛЬМОНЕЛЬОЗ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ.

TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTION IN MINKS

O. Pyatnychko, T. Stetsko, N. Shkodyak, L. Ostrovska, O. Maksymovych

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Product and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine
opyatnychko@ukr.net

The article presents the results of studies on the effectiveness of the multicomponent drug Nifulin (powder for oral administration) in the treatment of acute gastrointestinal infection in minks. The active pharmaceutical ingredients (API) of the drug are metronidazole, furazolidone and oxytetracycline hydrochloride. The researches were conducted on 135 minks of standard dark brown breed at the age of 4–5 months with acute gastrointestinal infection. To isolate and identify pathogens from sick minks with intestinal infection, samples of feces were taken, and from animal's corpses – samples of parenchymal organs. On the basis of clinical signs of the disease and results of bacteriological researches of biomaterial, a diagnosis – salmonellosis has been put. The test for the sensitivity of bacteria-isolates to oxytetracycline showed a high degree of sensitivity of isolated strains of *Salmonella* to this antibiotic.

Nifulin was administered orally at a dose of 0,3g/kg body weight with food three times a day for 3 days. For laboratory tests blood sampling was performed from 10 animals before treatment and on the 10th day from the latest application of the drug.

Morphological studies of blood samples of sick minks before treatment established a significant increase in the number of leukocytes, and in leukoformula – an increased relative number of rod-nucleated neutrophils and lymphocytes, a decreased number of segmentonuclear neutrophils. Biochemical studies of blood serum revealed a decrease in total protein content, increased transaminase enzyme activity and increased urea and creatinine content, compared with physiological norms.

On the 10th day after antibiotic therapy hematological studies established a reliable decrease in the relative number of leukocytes by 65,4%, in the number of rod-nucleated neutrophils by 1,3 times and in the number of lymphocytes by 1,9 times, an increase in the number of segmentonuclear neutrophils by 1,4 times. The results of biochemical tests of mink's serum blood indicated a reliable increase in the total protein content by 18% and increased ALT and AST enzyme activity, compared with the physiological values. The increase in serum AST activity in 1.8 times was noted, that can be explained, as a consequence of the disease, and the influence of antibiotics on the mink's liver functional state. In this case, a decrease in urea content in 1.3 times and creatinine content – in 1.5 times was determined, the values of these indicators were normalized, indicating the restoration of the physiological state of the mink's kidneys.

As a result of the treatment of minks the clinical signs of the disease were gradually disappeared: diarrhea stopped, body temperature and respiratory frequency normalized, general condition has improved. In most animals (130 goals) clinical recovery came. During the application of Nifulin manifestations of adverse reactions or negative effects in the experimental minks were not observed.

Keywords: MINKS, NIFULIN, SALMONELLOSIS, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD.

Незважаючи на сучасні тенденції переходу на штучні матеріали, активні виступи зоозахисників проти хутряних ферм та вирощування норок задля хутра, ця галузь тваринництва в Україні активно розвивається. А, як відомо, велике скупчення тварин на фермах сприяє швидкому поширенню інфекційних захворювань. Інфекційні хвороби займають особливе місце в патології хутрових звірів, є найбільш небезпечними і здатними за певних умов завдавати звірогосподарствам великих економічних збитків, а деякі з них становлять небезпеку і для людини.

Основним засобом лікування бактеріальних інфекцій хутрових звірів є етіотропна терапія, спрямована на усунення причини виникнення захворювання, ефективними засобами якої є антимікробні препарати з АФІ щодо збудників інфекційного процесу (Danylov et al., 1984; Berestov, 2002; Yatuskevych et al., 2008; Hurko, 2010).

Сальмонельоз (salmonellosis) – інфекційна хвороба молодняку тварин, що характеризується розладом функції травного тракту, розвитком сепсису, іноді метритами і абортами у дорослих тварин.

Збудником хвороби є грамнегативна рухлива паличка з закругленими кінцями, спор і капсул не утворює, порівняно стійка у зовнішньому середовищі. Захворювання у хутрових звірів частіше викликають *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella cholerae suis*.

На сальмонельоз м'ясоїдні тварини частіше хворіють у віці 1-6 місяців. Джерелом інфекції є хворі тварини та бактеріоносії, які виділяють збудника з фекаліями, сечею, виділеннями з носових порожнин, слиною і молоком. Факторами передачі збудника можуть служити інфіковані корми (м'ясо-кісткове і рибне борошно, відходи боєнь), крім того, вода, підстилка, предмети догляду. Зараження відбувається в основному аліментарним шляхом. Можливе аерогенне і внутрішньоутробне інфікування.

Сальмонели, потрапивши на слизову оболонку кишечника, активно розмножуються, виділяючи екзо- і ендотоксини, викликаючи її запалення. При недостатній резистентності організму розвивається септицемія з характерними клінічними ознаками (Danylov et al., 1984; Berestov, 2002; Yatuskevych et al., 2008).

Одним зі шляхів, який би підвищував ефективність хіміотерапії бактеріальних інфекцій та уповільнював розвиток резистентності у мікроорганізмів є раціональне застосування поєднань антимікробних препаратів, коли вирішують такі завдання як: максимальне розширення спектру антимікробної дії при важкому перебігу захворювання, коли збудники мікробної асоціації мають різну чутливість до антибактеріальних препаратів; можливість посилення антибактеріального ефекту у розрахунку на синергічну взаємодію антимікробних речовин; попередження або уповільнення розвитку резистентності у мікроорганізмів (Kovaljv, 1983; Rabinovich, 1991; Stetsko, 2008).

Товариством з обмеженою відповідальністю «Укрветпромпостач» (Україна) розроблено комбінований антимікробний хіміотерапевтичний засіб Ніфулін (порошок для перорального застосування), АФІ якого є метронідазол, фуразолідон та окситетрацикліну гідрохлорид. Препарат призначений для лікування захворювань травного каналу, спричинених бактеріями та найпростішими, чутливими до діючих речовин препарату, в хутрових звірів.

Метою нашої роботи було дослідити терапевтичну ефективність та безпечність препарату Ніфулін (порошок для перорального застосування), виробництва ТОВ «Укрветпромпостач» (Україна), у рекомендованому виробником дозуванні, при лікуванні гострої кишкової інфекції (сальмонельозу) у норок.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на базі одного з агропідприємств Західного регіону, яке спеціалізується на промисловому вирощуванні норок. Для дослідження ефективності та безпечності препарату Ніфулін (порошок для перорального застосування) був проведений дослід на норках стандартної темно-коричневої породи, віком від 4 до 5 місяців.

Попередній діагноз «гостра кишкова інфекція» ставили на підставі анамнезу та клінічних ознак захворювання і патологоанатомічних змін. Остаточний діагноз «сальмонельоз норок» був поставлений, враховуючи результати бактеріологічного дослідження. Для виділення, ідентифікації збудника та визначення його чутливості до однієї з діючих речовин препарату (окситетрацикліну) від хворих тварин відбирали зразки калових мас, а від трупів – зразки паренхіматозних органів. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методиками [Holovko, 2007; Kravtsiv, 2008]. Дослідження на чутливість бактерій-ізолятів до антимікробних речовин проводили згідно Методичних вказівок по визначенню чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів методом дифузії в агар за допомогою стандартних дисків з антибіотиками (Metodychni vkazivky, 2010). Для визначення антимікробної чутливості диско-дифузійним методом використовували поживне середовище для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків Мюллера-Хінтона та стандартні диски з окситетрацикліном (30 мкг), виробництва фірми Hi Media Laboratories Pvt. Limited (Індія). Мікробіологічні дослідження проводили в лабораторії контролю хіміотерапевтичних препаратів.

Для дослідів відібрали 135 хворих норок, яким застосували препарат Ніфулін у рекомендованому виробником дозуванні (перорально з кормом у дозі 0,3 г препарату на 1 кг маси тіла 3 рази на добу протягом 3 діб). Для лабораторних досліджень від 10 тварин відбирали кров до лікування та на 10-у добу від останнього застосування препарату.

Лабораторні дослідження зразків крові проводили в лабораторії клініко-біологічних досліджень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Для оцінки загального стану організму та характеристики змін основних параметрів організму норок було підібрано ряд лабораторних тестів, що відповідали основним клінічним вимогам. Визначали морфологічні та біохімічні показники крові норок за загальноприйнятими методиками (Vlizlo et al., 2012; Kotsiumbas et al., 2014).

Для морфологічних досліджень використовували стабілізовану ЕДТА кров, а для біохімічних досліджень – сироватку крові. В стабілізованій крові визначали: кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит, лейкоформулу. В СК загальний вміст білка визначали за допомогою рефрактометра ІРФ-22, активність ферментів (АлАТ, АсАТ), вміст сечовини та креатиніну за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора (HumaLyzer 3000) з використанням тест-наборів фірми Human.

Отримані результати обробляли статистично, оцінюючи вірогідність різниці показників ($p < 0,05$) за критерієм Стюдента (CVMP, 2010).

Результати й обговорення. Посів відібраного від хворих тварин біоматеріалу проводили на звичайні (МПА, МПБ) та диференційно-діагностичні середовища (агар Ендо, агар Плоскірева, Диференціальний агар Сальмонела (M1078), HiMedia (Індія)). Посіви інкубували в термостаті за температури (37 ± 1) °C упродовж 18-20 год. На середовищі МПА спостерігали характерний ріст напівпрозорих, випуклих, сіро-білого кольору з блакитним відтінком колоній розміром 1–2 мм. Ріст культури в МПБ давав рівномірне помутніння середовища. На агарі Ендо утворювалися безбарвні, злегка рожеві прозорі ніжні колонії, на агарі Плоскірева – безбарвні, злегка рожеві, іноді з чорним центром колонії, а на диференціальному агарі Сальмонела – червоні колонії розміром 1-2 мм (інші грамнегативні бактерії кишкової групи дають ріст безбарвних колоній).

Мікроскопією були виявлені поодинокі розташовані, дрібні рухливі грамнегативні палички із заокругленими кінцями, без спор і капсул.

Такі культуральні та морфологічні особливості характерні для бактерій роду *Salmonella*.

На основі отриманих результатів бактеріологічного дослідження був поставлений остаточний діагноз – сальмонельоз норок.

Методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків з окситетрацикліном (30 мкг) проводили тест на чутливість виділених штамів сальмонел ($n=10$) до цього антибіотика. Інтерпретацію результатів тесту на чутливість здійснювали таким чином: діаметр зони затримки росту навколо диску з окситетрацикліном ≥ 19 мм – штам мікроорганізму чутливий; 15-18 мм – помірно чутливий; ≤ 14 мм – резистентний (ISBN 1- 56238-461-9).

Результати тесту на чутливість ізолятів *Salmonella* до окситетрацикліну наведені на рисунку.

Рис. Чутливість ізолятів *Salmonella* до окситетрацикліну ($n = 10$)

Згідно отриманих даних, до окситетрацикліну чутливими виявилися 9 з 10 виділених штамів *Salmonella* (90%), і лише один ізолят – помірно чутливим. Це свідчить про високий ступінь чутливості сальмонели до однієї з діючих речовин препарату Ніфулін (окситетрацикліну) і стало підставою для використання препарату в лікуванні сальмонельозу в норок.

До початку застосування препарату Ніфулін морфологічними дослідженнями зразків крові хворих норок (табл. 1) встановлено значне збільшення кількості лейкоцитів, у лейкоформулі, підвищену кількість паличкоядерних нейтрофілів, зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів та збільшення кількості лімфоцитів.

Таблиця 1

Гематологічні показники норок до та після застосуванням препарату Ніфулін ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	До лікування	10 доба після антибіотикотерапії	Фізіологічні межі
Гемоглобін, г/л	167,3 $\pm$ 2,2	169,0 $\pm$ 1,6	120-180
Еритроцити, Т/л	8,50 $\pm$ 0,16	8,70 $\pm$ 0,12	5,1-8,5
Лейкоцити, Г/л	17,7 $\pm$ 6,6	10,7 $\pm$ 0,6*	7,2-10,0
Гематокрит, %	46,1 $\pm$ 1,1	48,6 $\pm$ 0,28	37-55
МСН, пг	19,7 $\pm$ 0,2	19,4 $\pm$ 0,3	20-25
МСНС, г/дл	35,6 $\pm$ 0,3	34,8 $\pm$ 0,2	31-34
МСV, мкм ³	54,5 $\pm$ 0,5	55,7 $\pm$ 0,3	60--77
Тромбоцити, Г/л	852,7 $\pm$ 30,5	947,0 $\pm$ 33,8	200-600
Еозинофіли, %	8,0 $\pm$ 0,2	8,2 $\pm$ 0,4	0-9
Нейтрофіли паличкояд., %	11,0 $\pm$ 1,5	8,4 $\pm$ 0,3*	0-3
Нейтрофіли сегментояд., %	40,7 $\pm$ 0,8	56,5 $\pm$ 1,3*	44-56
Лімфоцити, %	38,7 $\pm$ 1,9	20,0 $\pm$ 0,8*	12-30
Моноцити, %	6,0 $\pm$ 0,3	6,6 $\pm$ 0,4	2-8

Примітка : * – $p \leq 0,05$

Біохімічними дослідженнями СК (табл. 2) виявлено зниження вмісту загального білка, підвищення активностей ферментів переамінування (АлАТ, АсАТ) та збільшення кількості сечовини і креатиніну, в порівнянні з показниками фізіологічної норми.

На 10 добу після проведеної антибіотикотерапії при аналізі досліджуваних гематологічних показників встановлено достовірне зменшення кількості лейкоцитів на 65,4 %, зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів в 1,3 раза, збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів в 1,4 раза та зменшення кількості лімфоцитів в 1,9 раза (табл. 1). Щодо біохімічних показників, то встановлено достовірне збільшення вмісту загального білка СК на 18 %. Слід зауважити, що активності ферментів АсАТ та АлАТ в цей період ще перевищували фізіологічні межі, спостерігали зростання активності АсАТ в 1,8 раза, що можна пояснити, як наслідок перенесеної хвороби, так і впливом антибіотиків на функціональний стан печінки норок. При цьому спостерігали зниження вмісту сечовини в 1,3 раза та креатиніну в 1,5 раза, значення цих показників вернулися до меж норми, що свідчило про відновлення фізіологічного стану нирок (табл. 2).

Таблиця 2

Біохімічні показники норок до та після застосуванням препарату Ніфулін ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	До лікування	10 доба після антибіотикотерапії	Фізіологічні межі
Загальний білок, г/л	62,9 $\pm$ 1,2	74,3 $\pm$ 1,3*	64,0-87,5
АсАТ, Од/л	156,5 $\pm$ 3,1	291,1 $\pm$ 19,75*	122,8-201,0
АлАТ, Од/л	187,6 $\pm$ 12,1	197,6 $\pm$ 18,4	62,6-137,0
Сечовина, ммоль/л	6,50 $\pm$ 0,17	5,00 $\pm$ 0,23*	2,5-5,7
Креатинін, кмоль/л	87,6 $\pm$ 14,2	60,4 $\pm$ 3,50*	40,1-63,5

Примітка : * – $p \leq 0,05$

Протягом лікування та упродовж 10 діб після проведеної антимікробної терапії за клінічним станом норок вели постійне спостереження. У результаті проведеного лікування у норок поступово зникли клінічні ознаки захворювання: припинилася діарея, прийшла до норми температура тіла, нормалізувалася частота дихання, покращився загальний стан, відновився апетит та значно активнішою стала поведінка тварин, стали зростати прирости живої маси. У переважної більшості тварин (130 голів) наступило клінічне одужання. Терапевтична ефективність препарату Ніфулін (порошок для перорального застосування) при лікуванні сальмонельозу норок становила 96,3%.

Під час застосування препарату Ніфулін проявів побічних реакцій чи негативних явищ у піддослідних норок не було зафіксовано.

В И С Н О В К И

1. Препарат Ніфулін (порошок для перорального застосування), виробництва ТОВ “Укрветпромпостач” (Україна) у рекомендованій виробником дозі та способі застосування є ефективним та безпечним при лікуванні шлунково-кишкових захворювань бактеріальної етіології, а саме – сальмонельозу норок.

2. Застосування препарату Ніфулін (порошок для перорального застосування), у рекомендованому виробником дозуванні при лікуванні сальмонельозу норок не викликало вираженого негативного впливу на фізіолого-функціональний стан організму хворих тварин.

Перспективи досліджень. Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення ефективності інших хіміотерапевтичних засобів ветеринарного призначення у лікуванні інфекційних захворювань бактеріальної етіології в хутрових звірів.

References

- Berestov, V.A. (2002). Zverovodstvo: Uchebnoe posobie. Spb.: «Lan». 480. [in Russian].
- Danylov, K.P., Majorov, A.Y., Chyzhov, V.A. (1984). Bolezny pushnykh zveri. Moskva. Kolos. 336. [in Russian].
- Holovko, A.N., Ushkalov, V.A., Skrypnyk, V.H.. (2007). Mykrobyolohycheskye i virusolohycheskye issledovaniya v veterinaryarnoi medytseyne. Spravochnoe posobie. Kharkov. NTMH. 512. [in Russian].
- Hurko, E.U. (2010). Morfolohichni pokaznyky krovi u norok riznykh kolorovykh typiv. Naukovyi visnyk Askaniia-Nova. (3), 293-296. [//http://hdl.handle.net/123456789/484](http://hdl.handle.net/123456789/484). [in Ukrainian].
- Kotsiumbas, I.Ya., Zhyla, M.I., Pyatnychko, O.M., Lisova, N.E., Shkodyak, N.V., Sobodosh, O.J. & Petryshyn, O.B. (2014). Imunotoksykolohichni kontrol veterinaryarnykh preparativ ta kormovykh dobavok: Metodychni rekomendatsii. Lviv. 116. [in Ukrainian].
- Kovaliv, V.F. (1983). Puti povysheniya effektivnosti antibiotikov. Veterynaryia. 10, 72-74. [in Russian].
- Kravtsiv, R.I., Zakhariv, O.Ia., Semeniuk, V.I., Turko, R.I.. (2008). Veterinaryarna mikrobiolohiya. Posibnyk dlia vyshchykh navchalnykh zakladiv. Lviv, Lvivskyi natsionalnyi universytet veterinaryarnoi medytseyny ta biotekhnolohii imeni S.Z. Hzhyskoho. 418. [in Ukrainian].
- Metodychni vkazivky po vyznachenni chutlyvosti mikroorhanizmiv do antymikrobynykh preparativ metodom dyfuzii v ahaz za dopomohoiu standartnykh diskiv z antybiotykyamy (zatverdzhenni naukovo-metodychnoiu radoiu DKVM Ukrainy vid 20.12.2007 r.). (2010). Lviv. 12. [in Ukrainian].
- Rabinovich, M.Y. (1991). Osobennosti kombinirovanoho primineniya ryada khimioterapevticheskikh sredstv. Veterynaryia. 7, 59-62 [in Russian].
- Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010.
- Stetsko, T.I. (2008). Zasady efektyvnoi antybiotykoaterapii u veterinaryarnii medytseyni. Veterinaryarna biotekhnolohiya. 13 (1), 194-203. [in Ukrainian].
- Yatusevych, A.Y., Prudnykov, V.S., Karasev, N.F., Nykolaenko, M.F. (2008). Zaraznye bolezny pushnykh zveri. Monohrafiya. Vytebsk: UO VHAVM, 110. [in Russian].
- Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratych, I.B., Makar, I.A., Solohub, L.I., Yanovych, V.H. (2012). Laboratorni metody doslidzhennia v biolohii, tvarynnyystvi ta veterinaryarnii medytseyni: dovidnyk. Lviv. 400. [in Ukrainian].