

УДК 619: 615

**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ В МОЛОЧНОМ ЖИВОТНОВОДСТВЕ РОССИИ**

Т. В. Бойко, доктор ветеринарных наук, доцент
Л. К. Герунова, доктор ветеринарных наук, профессор
Омский государственный аграрный университет
им. П. А. Столыпина, Омск, Россия
E-mail: tvboiko@mail.ru

Ключевые слова: химиотерапевтические средства, коровы, молоко

Реферат. Представлены результаты анализа современного ассортимента противомикробных средств, разрешенных для применения в молочном животноводстве России. Критериями анализа явились показатели общего количества препаратов, разработанных для лечения болезней коров, и количество наименований действующих веществ в комбинированных лекарственных препаратах. Проведен анализ комбинаций лекарственных веществ в лекарственных формах. Установлено, что противомикробные препараты, рекомендованные для лечения болезней коров, составляют 9,2% от всех препаратов, внесенных в реестр лекарственных средств и кормовых добавок для животных. Из них комбинированные препараты составляют 22,8%, препараты, содержащие тетрациклины – 17, фторхинолоны – 13,8, пенициллины – 13,4, цефалоспорины – 10,7, аминогликозиды – 7,1, макролиды – 6,7, хлорамфеникол и флорфеникол – 4,9, сульфаниламиды – 1,8, метронидазол и производные оксихинолина – по 0,4%. Анализ составов комбинированных лекарственных препаратов, разработанных для лечения маститов у коров, свидетельствует о наибольшем включении в лекарственные формы пенициллинов (75%) и аминогликозидов (65%), далее по убывающей следуют тетрациклины (20%), цефалоспорины и производные хиноксалина (по 15%), линкозамиды (10%), макролиды и сульфаниламиды, которые составляют по 5%. На ветеринарном фармацевтическом рынке зарегистрированы поликомпонентные лекарственные препараты (4 и более лекарственных веществ в лекарственной форме), применение которых требует особого обоснования с позиций рациональной химиотерапии. В настоящее время в молоке контролируют содержание 4 антибиотиков: хлорамфеникола (левомецетина), тетрациклина, пенициллина и стрептомицина, что не исключает возможности накопления в молочных продуктах остаточных количеств противомикробных лекарственных средств других групп: производных оксихинолина и хинолонов, цефалоспоринов, метронидазола, флорфеникола, линкозамидов, макролидов, аминогликозидов нового поколения.

**THE ANALYSIS OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS APPLIED IN DAIRY
ANIMAL BREEDING OF RUSSIA**

T. V. Boiko, Doctor of Veterinary Sc., Associate Professor

L. K. Gerunova, Doctor of Veterinary Sc., Professor

Omsk State Agrarian University named after P/A. Stolypin, Omsk, Russia

Key words: chemotherapeutic agents, cows, milk.

Abstract. The paper analyzes the range of antimicrobial agents endorsed for application in dairy cattle breeding of Russia. The analysis is based on the indicators of total drugs for cows and active agents in the combined medical drugs. The authors analyzed the combinations of medical agents in drugs. The research found out that antibacterial specimens recommended for treatment cows diseases make 9.2% of total drugs and feeding additives for animals, which are included into the list. The combined drugs make 22.8%; specimens containing tetracycline – 17%; fluroquinolone – 13.8%; penicillin – 13.4%; cephalosporin – 10.7%, aminoglycoside – 7.1, macrolide – 6.7, chloramphenicol and florfenicol- 4.9%; sulfanilamide – 1.8%, metronidazole and oxyquinoline products – 0.4% each agent. The analysis of combined drugs for treatment of cow mastitis shows

the highest concentration of penicillin (75%), aminoglycoside (65%), tetracycline (20%), cephalosporin and quinolone products (15%), lincosamides (10%), macrolides and sulfanilamides (5%). Veterinary pharmaceutical market registers polycomponent drugs (4 and more medical agents in a drug) that require special reasons for application. The following antibiotics contained in milk are controlled: chloramphenicol, tetracycline, penicillin and streptomycin. This doesn't mean that the remnants of antibacterial drugs can accumulate in dairy products: quinolone products and quinolones, cephalosporin, metronidazole, florfenicol, lincosamides, macrolides and aminoglycosides of new generation.

Обеспечение народонаселения планеты продуктами питания является одной из актуальных проблем мировой науки и практики. Весьма значительным сегментом продовольственного рынка нашей страны является рынок молока и продуктов его переработки, играющих важную роль в питании населения. Молочные продукты, содержащие широкий спектр полезных для человека веществ, легко перевариваются и быстро усваиваются организмом. Однако с увеличением производства молока обостряется проблема качества, так как мировой рынок развивается в жесткой относительно экологической безопасности продукта системе международных стандартов качества.

Приоритетным направлением эффективного и устойчивого развития молочного животноводства является производство конкурентоспособной продукции, повышающей доверие потребителей к отечественным производителям. Применение в сельскохозяйственном производстве биологически активных веществ, в том числе антибиотиков, несомненно, позволяет, контролируя рост и размножение наиболее опасных микроорганизмов, предотвращать экономические потери, связанные с недополучением продукции животноводства. Однако, несмотря на доказанную эффективность антибиотикотерапии, приходится считаться с тем, что циркуляция остаточных количеств применяемых лекарственных средств в звеньях пищевой цепи становится неизбежной. С 1 мая 2014 г. вступил в силу Межгосударственный технический регламент ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», предусматривающий контроль четырех групп антибиотиков в молоке: хлорамфеникола (левомицетина), тетрациклина, пенициллина и стрептомицина [1]. К сожалению, подлежащие обязательному определению при сертификации животноводческой продукции антибиотики давно уступили место новым группам противомикробных средств [2], которые могут систематически поступать в организм человека с молочными продуктами, а также нарушать технологический процесс переработки молока, при-

чиняя тем самым экономический ущерб молокоперерабатывающим предприятиям.

Цель исследований – провести анализ ассортимента химиотерапевтических препаратов, разрешенных для применения в молочном животноводстве России.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектом исследования явились антимикробные лекарственные препараты, разрешенные для применения в молочном животноводстве РФ. В работе использованы аналитические и статистические методы исследования. Критериями анализа явились показатели общего количества препаратов, разработанных для лечения болезней коров, и действующих веществ в комбинированных лекарственных препаратах.

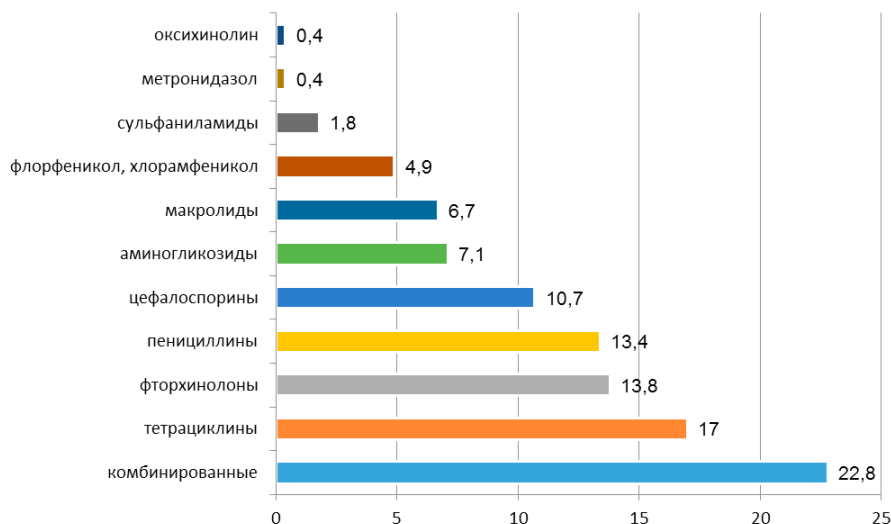
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время в реестр лекарственных средств для животных включено 2443 препарата, в том числе вакцины, сыворотки и диагностикумы [2]. Из них 224 препарата (9,2%) относятся к противомикробным средствам, рекомендуемым фармацевтическими компаниями для лечения и профилактики различных заболеваний крупного рогатого скота, в том числе маститов и эндометритов. Группы противомикробных лекарственных средств, рекомендованных к использованию при болезнях крупного рогатого скота, представлены на рисунке.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что большинство препаратов для лечения и профилактики болезней у коров – это комбинированные лекарственные средства, доля которых на фармацевтическом рынке составляет 22,8%, что косвенно указывает на развитие резистентности микроорганизмов к большинству существующих препаратов. Среди комбинированных препаратов на долю противомаститных лекарственных средств приходится около 40%, что указывает на их высокую востребованность

и соответственно на актуальность проблемы маститов в молочном животноводстве России. Мастит является самым распространенным заболеванием среди дойных коров и в других странах мира. Это заболевание причиняет ощу-

тимый экономический ущерб, так как вызывает снижение молочной продуктивности коров. Инфекционная природа заболевания обуславливает необходимость применения антибактериальных лекарственных средств.



Ассортимент противомикробных лекарственных препаратов, применяемых в молочном животноводстве
Variety of antibacterial drugs applied in dairy husbandry

Наиболее часто производители лекарственных препаратов предлагают комбинации пенициллинов с противомикробными препаратами других групп или между собой, например, ампициллина тригидрат + клоксациллин. Зарегистрированы комбинированные препараты пенициллинов с *аминогликозидами* (бензилпенициллин + неомицин, клоксациллин + неомицин, новобиоцин + неомицин + пенициллина прокаин, пенициллин + стрептомицин, бензилпенициллин + дегидрострептомицин, пенициллина прокаин + стрептомицина сульфат + клоксациллин + неомицин + сульфадимедин); *производными хинолона* (амоксициллина тригидрат + энрофлоксацин); *клавулановой кислотой* (амоксициллин + клавулановая кислота); *тетрациклинами* (бензилпенициллин + окситетрациклин). Для лечения мастита у коров разрешены к применению комбинированные препараты, содержащие лекарственные вещества тетрациклинового ряда с *флорфениколом* (доксидоциклин + флорфеникол); *аминогликозидами* (доксидоциклин + неомицин); *пенициллинами* (окситетрациклин + бензилпенициллин) и *макролидами* (окситетрациклин + эритромицин). Зарегистрированы комбинированные препараты, содержащие *цефалоспорины* с *аминогликозидами* (цефотаксим + неомицин + преднизолон; цефалексин + канамицин; цефалексина моногидрат + гентамицина сульфат);

производные *хиноксалина* с *аминогликозидами* (гидроксиметилхиноксалина диоксид + гентамицин), а также *линкозамидами* (гидроксиметилхиноксалиндиоксид + линкомицин).

Безусловно, подобные комбинации способствуют расширению спектра противомикробного действия, но не всегда обеспечивают повышение терапевтической эффективности, так как наряду с суммацией или потенцированием фармакологического эффекта повышается риск нежелательных и даже токсических эффектов препаратов. Например, сочетание цефалоспоринов и аминогликозидов существенно повышает риск нефротоксического действия составляющих компонентов [3–7]. На сегодняшний день малотоксичными антибиотиками с большой шириной терапевтического действия признаны препараты пенициллинового ряда – природные пенициллины (бензилпенициллины), изоксазолпенициллины (оксациллин, клоксациллин), аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), возможно, поэтому препараты данной группы широко представлены для использования в молочном животноводстве. Большинство антимикробных препаратов других групп характеризуется низким терапевтическим индексом, при их передозировке высок риск проявления нежелательных эффектов. Вместе с тем в большинстве инструкций по применению комбинированных препаратов отсутствует информа-

ция о взаимодействии лекарственных препаратов. Анализируя состав препаратов для лечения маститов у коров, следует отметить «малопонятные» комбинации лекарственных веществ в одной лекарственной форме. Так, в справочнике Видаль Ветеринар (2011) приведено описание лекарственного препарата ветеринарного назначения Мاستилекс[®], представляющего собой суспензию для внутрицистернального введения, в состав которой входят гентамицина сульфат и цефалексина моногидрат. Согласно инструкции по применению, препарат, благодаря структуре наполнителя, после интрацистернального введения быстро распределяется по всей молочной железе, обеспечивая воздействие на патогенные микроорганизмы, при этом он «практически не всасывается из молочной железы в органы и ткани организма, не подвергается биотрансформации и выводится, главным образом, в неизменном виде с молоком» [8]. Однако в той же инструкции в разделе «Особые указания и меры личной профилактики» производитель обращает внимание на то, что «Убой животных на мясо разрешается не ранее, чем через 7 суток после последнего введения препарата. Мясо животных, вынужденно убитых до истечения указанного срока, может быть использовано ... для производства мясо-костной муки», что может означать только одно – препарат, безусловно, всасывается в кровь и в течение указанного времени обнаруживается в мясе выше максимально допустимого уровня. Кроме того, известно, что цефалоспорины нельзя вводить в одном шприце с аминогликозидами, так как химическое взаимодействие приводит к образованию неактивных метаболитов [9].

Вряд ли рационально сочетание четырех лекарственных веществ в одной лекарственной форме под названием Мультиджект ИММ[®]: пенициллина прокаина, стрептомицина сульфата, неомицина сульфата и преднизолона [10]. Взаимодействие пенициллинов с аминогликозидами в одном шприце приводит к образованию осадка, в результате чего эффективность снижается [9]. Возможно, включение вспомогательных веществ в лекарственную форму позволяет преодолеть фармацевтическую несовместимость, но остается непонятным, с какой целью в одну лекарственную форму производитель включает антибиотики одной фармакологической группы с выраженным ототоксическим действием – стрептомицин и неомицин относятся к аминогликозидам первого поколения.

Следует отметить, что масштабное применение antimicrobных препаратов в продуктивном животноводстве на фоне отсутствия полноценной системы фармакотерапевтического мониторинга неизбежно ведет к появлению их остатков не только в молоке, но и объектах окружающей среды [11–14], что, в свою очередь, способствует формированию резистентности микроорганизмов [15–17], снижению эффективности лечебных мероприятий, в том числе в гуманитарной медицине, с использованием химиотерапевтических препаратов. Несомненно, данные обстоятельства требуют изыскания новых подходов к лечению и профилактике болезней в молочном животноводстве. Однако до сих пор выбор эффективного и безопасного антибактериального препарата остается сложной задачей, что связано не только с ростом устойчивости бактериальной флоры, но и зачастую с невозможностью идентификации возбудителя заболевания, установления его чувствительности к химиотерапевтическим лекарственным средствам, а также с действием разнообразных экологических факторов и изменением иммунной реактивности животных.

ВЫВОДЫ

1. Результаты аналитического исследования свидетельствуют о том, что противомикробные препараты, разрешенные для лечения болезней у коров, составляют 9,2% от всех препаратов, внесенных в реестр лекарственных средств для животных. Наиболее распространенными препаратами являются комбинированные препараты (22,8%), далее по убывающей следуют тетрациклины (17%), фторхинолоны (13,8%), пенициллины (13,4%), цефалоспорины (10,7%), аминогликозиды (7,1%), макролиды (6,7%), хлорамфеникол и флорфеникол (4,9%), сульфаниламиды (1,8%), метронидазол и производные оксихинолина (по 0,4%).

2. Анализ составов комбинированных лекарственных препаратов, разработанных для лечения маститов у коров, свидетельствует о преимущественном включении в лекарственные формы пенициллинов (75%) и аминогликозидов (65%), далее по убывающей следуют тетрациклины (20%), цефалоспорины и производные хиноксалина (по 15%), линкозамиды (10%), макролиды и сульфаниламиды, которые составляют по 5%.

3. Следует помнить, что в молоке не регламентируется содержание большинства широко используемых в молочном животноводстве химиотерапевтических средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *О безопасности* молока и молочной продукции (ТР ТС – 033–2013): техн. регламент Таможен. союза [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gost.ru/>.
 2. *Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения* [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: https://irena.vetr.ru/irena/operatorui?_action=clearRegListMedicine.
 3. *Герунова Л.К., Редькин Ю.В.* Нерациональная фармакотерапия и ее роль в формировании паразитоценозов // *Вет. консультант.* – 2007. – № 4. – С. 12–14.
 4. *Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н.* Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1991. – Т. 1. – С. 265.
 5. *Постников С.С.* Токсическое действие антибиотиков [Электрон. ресурс] // *Практ. пульмонология.* – 2006. – № 2. – С. 43–47 – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskoe-deystvie-antibiotikov>.
 6. *Сачек М.М., Бизунков А.Б., Курлюк О.В.* Современные подходы к ограничению ототоксичности аминогликозидов [Электрон. ресурс] // *Мед. новости.* – 2011. – № 1. – С. 21–25. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-ogranicheniyu-ototoksichnosti-aminoglikozidov>.
 7. *Анализ современного состояния проблемы использования антибиотиков в качестве кормовой добавки* / Н.В. Черкашина, Л.И. Дроздова, В.Л. Махортов [и др.] // *Аграр. вестн. Урала.* – 2011. – № 3. – С. 39–42.
 8. *Мастилекс:* инструкция по применению препарата [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.vidal.ru/veterinar/mastilex-27938>.
 9. *Михайлов И.Б.* Клиническая фармакология [Электрон. ресурс]. – М.: Медицина, 1998. – С. 59. – Режим доступа: <http://padaread.com/?book=17642>.
 10. *Мультиджект ИММ®:* инструкция по применению препарата [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://agrosfera55.ru/catalog/kategoriya-9/multidzhek.html>.
 11. *Шабунин С.В., Востроилова Г.А.* Современные принципы и подходы к созданию лечебно-профилактических средств, используемых в ветеринарной акушерско-гинекологической практике // *Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. проф. В.А. Акатова.* 27–29 мая 2009 г. – Воронеж: Истоки, 2009. – С. 13–17.
 12. *FDA (2011) Summary Report On Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals* [Электрон. ресурс] / Department of Health and Human Services. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM338170.pdf>.
 13. *Sarmah A. K., Meyer M. T., Boxall A.* A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment [Электрон. ресурс] // *Chemosphere.* – 2006. – Vol. 65. – P. 725–759. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677683>.
 14. *Hornish R. E., KatarSKI S.* Cephalosporins in veterinary medicine-ceftiofur use in food animals [Электрон. ресурс] // *Curr Top Med Chem.* – 2002. – Vol. 2. – P. 717–731. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052187>.
 15. *Шкиль Н.Н.* Анализ изменения антибиотикочувствительности возбудителей заболеваний телят // *Вестн. НГАУ.* – 2015. – № 3 (36). – С. 107–115.
 16. *Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure.* MBio 5: e01017 [Электрон. ресурс] / F. Wichmann, N. Udikovic-Kolic, S. Andrew, J. Handelsman. – 2014. – Режим доступа: <http://mbio.asm.org/content/5/2/e01017-13.short>.
 17. *Santamaría J., López L., Soto C. Y.* Detection and diversity evaluation of tetracycline resistance genes in grassland-based production systems in Colombia, South America. *Front Microbiol* 2 [Электрон. ресурс]. – 2011. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174707>.
1. *Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza* (TR TS – 033–2013) [Technical Regulations of the Customs Union]: <http://www.gost.ru/>.
 2. *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv dlya veterinarnogo primeneniya* [State Register of medicinal products for veterinary use]: https://irena.vetr.ru/irena/operatorui?_action=clearRegListMedicine.
 3. Gerunova L. K., Red'kin Yu. V. *Veterinarnyy konsul'tant*, no. 4 (2007): 12–14. (In Russ.)

4. Lourens D. P., Benitt P. N. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. Moscow: Meditsina, T. 1 (1991): 265. (In Russ.)
5. Postnikov S. S. *Prakticheskaya pul'monologiya*, no. 2 (2006): 43–47: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskoe-deystvie-antibiotikov>. (In Russ.)
6. Sachek M. M., Bizunkov A. B., Kurlyuk O. V. *Meditinskije novosti*, no. 1 (2011): 21–25: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-ogranicheniyu-ototoksichnosti-aminoglikozidov>. (In Russ.)
7. Cherkashina N. V., Drozdova L. I., Makhortov V. L. i dr. *Agrarnyy vestnik Urala*, no. 3 (2011): 39–42. (In Russ.)
8. *Mastileks. Instruktsiya po primeneniyu preparata* [Instructions for use of the drug Mastileks]: <http://www.vidal.ru/veterinar/mastilex-27938>. (In Russ.)
9. Mikhaylov I. B. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. Moscow: Meditsina, 1998. pp. 59: <http://padaread.com/?book=17642>.
10. *Mul'tidzhekt IMM® Instruktsiya po primeneniyu preparata* [Instructions for use of the drug Mul'tidzhekt IMM®]: <http://agrosfera55.ru/catalog/kategoriya-9/multidzhek.html>.
11. Shabunin S. V., Vostroilova G. A. *Sovremennye problemy veterinarnogo obespecheniya reproduktivnogo zdorov'ya zhivotnykh* [Conference proceedings]. Voronezh: Istoki, 2009. pp. 13–17. (In Russ.)
12. FDA (2011) Summary Report On Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. *Department of Health and Human Services*: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM338170.pdf>.
13. Sarmah A. K., Meyer M. T., Boxall A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, 65 (2006): 725–759: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677683>.
14. Hornish R. E., Katariski S. Cephalosporins in veterinary medicine-ceftiofur use in food animals. *Curr Top Med Chem*, 2 (2002): 717–731: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052187>.
15. Shkil» N. N. *Vestnik NGAU* [Bulletin of NSAU], no. 3 (36) (2015): 107–115.
16. Wichmann F., Udikovic-Kolic N., Andrew S., Handelsman J. *Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure*. *MBio* 5: e01017. 2014: <http://mbio.asm.org/content/5/2/e01017-13.short>.
17. Santamaría J., López L., Soto C. Y. Detection and diversity evaluation of tetracycline resistance genes in grassland-based production systems in Colombia, South America. *Front Microbiol* 2. 2011: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174707>.