

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТИЛОЗИНУ НА МЕТАБОЛІЗМ БІЛКІВ І АМІНОКИСЛОТ У КУРЕЙ

Н. В. Слюсар, канд. вет. наук, доцент

ЗВО «Подільський державний університет»
вул. Шевченка, 13, Хмельницька обл., м. Кам'янець-Подільський, 32316, Україна
slusar.nadin@gmail.com

За останнє десятиліття в нашій країні широко розвивається птахівництво як м'ясного, так і яєчного напрямків. Існує багато рекомендацій та настанов щодо необхідності дотримання правил застосування антимікробних препаратів продуктивним тваринам та птиці з метою не завадити екосистемі і не спричинити утворення резистентної мікрофлори.

Враховуючи те, що ветеринарна медицина має бути більше профілактичною, ніж лікувальною, проблеми лікування птиці мало описані у наукових працях, тому було вирішено провести дослідження дії препарату спочатку на здоровий організм. Оскільки при патологіях змінюється фізіологічна реактивність організму і без медикаментозних втручань. В літературі описані методи застосування макролідів та інших фармакологічних засобів хворим тваринам і птиці, але не достатньо робіт, в яких би було висвітлено дані щодо впливу даного засобу на білковий та амінокислотний обміни у здорових курей. Адже, знаючи який вплив спричиняє, чи не спричиняє на здорові індивіди, можна точніше вирахувати дозу препарату при патології.

Крім того, відомо, що у птиці метаболічні процеси проходять із досить великою інтенсивністю, а це, безумовно, відображається на величині доз різних препаратів, і антибіотиків зокрема. Ліки в організмі птиці, відповідно, швидше біотрансформуються і швидше виводяться з організму із послідом та яйцями, інші здатні кумулюватися в різних органах та м'язах. Тому важливо знати, як під дією антимікробного засобу тилозину змінюється біосинтез основних білків та рівень вільних амінокислот в дні застосування та у віддалений період по завершенні. Результати досліджень є інформативними щодо наявності чи відсутності залишкових кількостей препарату на молекулярному рівні.

Робота присвячена дослідженню впливу антимікробного препарату із фармакологічної групи макролідів на метаболізм амінокислот і білків у курей в порівняльному аспекті. Одночасно враховували яєчну продуктивність у курей-несучок у віці 140-150 діб. Досліджували вплив різних доз тилозину на білковий та амінокислотний склад у курей в період застосування та після завершення дачі препарату. Встановлено, що зміни у метаболізмі загального білка, його фракцій та амінокислотного азоту в сироватці крові під дією тилозину, відбуваються закономірно, тривало, різнонаправлено і пропорційно, в залежності від дози препарату. Досліджували дію препарату в мінімальній, середній та максимальній дозах.

Ключові слова: ТИЛОЗИН, КУРИ, МЕТАБОЛІЗМ, БІЛОК, ПРЕПАРАТ.

PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF TYLOZIN ON THE METABOLISM OF PROTEINS AND AMINO ACIDS IN CHICKEN

N. V. Slyusar

Higher educational institution «Podillia State University»
12, Shevchenko str., Kamianets-Podilskyi, 32316, Ukraine
slusar.nadin@gmail.com

Over the last decade, poultry farming, both for meat and eggs, has been widely developed in our country. Poultry products are widely used in the diets of the population. In this problem, it is necessary to observe the careful application of antimicrobial drugs to productive animals, as they are used by humans and not to disturb the ecosystem and not cause the formation of resistant microflora.

Taking into consideration that veterinary medicine should be more preventive than curative, the problems of poultry treatment are poorly described, it was decided that it is necessary to work with healthy organisms. Because the physiological reactivity of the body changes with pathologies even without medical interventions.

Methods of using macrolides and other pharmacological agents in sick animals and poultry are described in the literature, but there are not enough works that would highlight the data on the effect of this agent on protein and amino acid metabolism in healthy chickens.

In addition, it is known that metabolic processes in poultry take place with a fairly high intensity, and this is definitely reflected in the amount of doses of various drugs, and antibiotics in particular. Medicines in the bird's body, accordingly, are biotransformed more quickly and removed from the body faster with droppings and eggs, others accumulate in various organs and muscles. Therefore, it is important to know how the biosynthesis of the main proteins and the level of free amino acids changes under the action of the antimicrobial agent Tylozin on the days of administration and in the period after the administration of the antibiotic. The results of the research are informative.

The work is devoted to the study of the influence of an antimicrobial drug from the pharmacological group of macrolides on the metabolism of amino acids and proteins in chickens in a comparative aspect. At the same time, egg production in laying hens aged 140-150 days was taken into account. The influence of different doses of Tylosin on the protein and amino acid composition of chickens during the period of use and after the end of drug administration was studied.

It was established that changes in the metabolism of total protein, its fractions and amino acid nitrogen in the blood serum occur naturally, long-term, in different directions and, proportionally, depend on the dose of the drug. The effect of the drug was studied in minimum, average and maximum doses.

Keywords: TYLOZIN, CHICKEN, METABOLISM, PROTEIN, DRUG.

Як і інші живі істоти, кури нерідко, хворіють бактеріальними та іншими хворобами. Для збереження птиці, із профілактичною метою та за різних патологій, застосовують фармакотерапевтичні засоби із групи макролідних антибіотиків.

Макроліди відносяться до антибіотиків із широким спектром антимікробної дії, які проявляють переважно бактеріостатичну дію щодо грампозитивних коків, рикетсій, мікоплазм, бруцел і деяких грампозитивних паличок. До цієї групи входять такі препарати як олеандоміцин, еритроміцин, тилозин, а також тилозинпохідні і тилозинвмісні (тилозин, фармазин) препарати, які, зазвичай, застосовуються лише у ветеринарії (Slyusar, 2018).

Водночас, варто зауважити, що науково обґрунтоване та раціональне використання антибіотиків з лікувально-профілактичною метою можливе лише за умов глибокого вивчення протимікробного спектру, механізму протимікробної дії, фармакокінетики та фармакодинаміки даних препаратів в організмі тварин, адже м'ясо використовують в їжу люди.

Метою роботи було експериментально дослідити ступінь і напрямок впливу макролідного препарату тилозину на біосинтез білків і рівень вільних амінокислот в організмі курей. Згідно з метою передбачали такі завдання:

а) дослідити зміни в біосинтезі загального білка сироватки крові та його фракцій, а також рівня амінокислотного азоту в динаміці, за умов застосування препарату у мінімальних, середніх та максимальних дозах;

б) провести порівняльний аналіз отриманих результатів з урахуванням детермінуючих факторів: хімічної структури антибіотика та величини дози.

Враховували хімічну структуру антибіотика, оскільки вона свідчить про належність препарату до конкретної фармакологічної групи. Адже мета досліду й полягала у застосуванні саме цього препарату. Відомо, що білки – це складні високомолекулярні сполуки, побудовані з амінокислот. Білки поділяються на дві групи – протеїни і протеїди. Протеїни – прості білки, які при гідролізі розщеплюються лише на амінокислоти, а протеїди – складні білки, розщеплюються на амінокислоти та сполуки небілкової природи (вуглеводи, нуклеїнові кислоти). В організмі і тварин, і птиці, поряд з процесами розпаду білків спостерігається їх синтез. Синтез, як і розпад, фізіологічно відбувається постійно, безперервно. Основна частина амінокислот проходить через печінку, надходить до тканин організму і використовується на синтез тканинних білків, що визначають ріст і розвиток організму.

Білки в організмі не відкладаються про запас, тому при тяжкій хворобі або голодуванні в організмі відбувається процес розпаду власних білків і тому більша їх частина витрачається з енергетичною метою.

Білки належать до незамінних речовин, їх синтез можливий тільки з амінокислот, їх існує 20. Встановлено, що з 20 амінокислот 12 синтезуються в організмі (замінні), а 8 не синтезуються (лейцин, ізолейцин, лізин, метіонін, триптофан та інші) – це незамінні амінокислоти. Без надходження незамінних амінокислот синтез білка різко порушується, розвивається негативний баланс азоту, зупиняється ріст, знижується маса тіла. На загальний метаболізм у птиці впливає дотримання норм годівлі та утримання. Життя тварин і птиці пов'язане з постійним витрачанням енергії, яку організм отримує за рахунок надходження і перетравлення харчових речовин. Хімічні перетворення, що відбуваються у клітинах організму в процесі метаболізму, супроводжуються теплоутворенням. Одночасно з утворенням тепла в організмі відбувається його віддача у навколишнє середовище. Отже, перебіг біохімічних процесів в організмі птиці, являється стимулятором метаболізму від якого й залежить ріст та підвищення продуктивності, задля чого й утримують птицю (Mazurkevych et al., 2015).

Проте, в процесі життєдіяльності у птиці трапляються різні патології, при яких застосовують різні антибіотики, в даному випадку тилозин. Тому важливо вивчити його вплив на метаболізм білків і амінокислот.

Матеріали і методи. Досліди проводили на здоровій птиці, без клінічних ознак інфекційних та незаразних хвороб, у віці 140-150 діб на початок досліду.

За принципом аналогів було сформовано 4 групи курей, одна з яких була контрольною, а 3 інші дослідні. Утримання і годівля для усіх тварин були аналогічними у відповідності до норм. В досліді застосовували загальноприйняті методи досліджень (Danchuk et al., 2017).

Вміст загального білка визначали рефрактометричним методом. Принцип методу полягає у здатності сироватки крові заломлювати світло, що проходить через неї. Коефіцієнт заломлення відповідає вмісту білка в сироватці крові. Вміст білкових фракцій визначали нефелометричним методом. Метод заснований на тому, що різні білкові фракції сироватки крові осаджуються фосфатними розчинами певної концентрації.

Амінокислотний азот сироватки крові визначали із проведенням нінгідрин-піридинових реакцій.

Усі маніпуляції з птицею проводили відповідно до принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) (Yevropeyska konventsiya pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyut'sya dlya doslidnytskykh abo inshykh naukovykh tsiley, 1986), «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) (Reznikov, 2003) та вимог «Порядку проведення науковими установами дослідів експериментів на тваринах», затвердженим наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України (Pro poriadok provedennya naukovymy ustanovamy doslidiv eksperymentiv na tvarynah, 2012).

Результати й обговорення. Застосування тилозину молодим здоровим курям спричинило полярні зміни, із різним ступенем прояву на різних етапах експерименту. В досліді реєстрували різні зміни вмісту білків крові як у дні застосування так і після тривалого періоду його завершення.

Так, підвищення загального білка на 5-у добу після застосування препарату у мінімальній терапевтичній дозі мало тенденцію підвищення і склало 16,73 г/л, а на 15-ту добу, по завершенню введення препарату вміст білку був значно нижчим і склав 0,13 г/л. Паралельно звертали увага на яєчну продуктивність. Яєчна продуктивність на 5-у добу підвищувалась на 21 %, на 15-ту – на 17 %, а по закінченню застосування препарату – на 8,8 %, у порівнянні з контрольними курями.

Із 144 середніх-сумарних біохімічних показників із результатами, що підтверджують вміст білків, у 111 (77,08 %) випадках зареєстровано підвищення, а в 33 (32,92 %) зафіксовано зниження показника вмісту білка. Тобто, під впливом тилозину позитивні зміни (підвищення показника білка) у метаболізмі білків складають більший відсоток, що може свідчити про виражений стимулюючий ефект препарату на біосинтетичні процеси у курей.

При підвищенні дози антибіотика (30000 ОД) вплив на білковий склад крові змінювався в сторону зниження показників вмісту загального білка сироватки крові. Ефекти позитивної дії (підвищення вмісту) протягом експерименту знаходились в діапазоні 3,3 – 21,7 г/л (4,7-32,2 %), зниження 5,1-36,6 г/л (5-7,3 %).

Отже, в залежності від дози антибіотика, співвідношення між показниками підвищення та зниження рівня загального білка в сироватці крові, було різним і переважали процеси зниження (Slyusar, 2009).

Максимальна досліджувана доза препарату проявляла негативний вплив на загальний білок сироватки крові у курей (табл. 1). Під впливом тилозину в дозі 60000 ОД спостерігали негативну тенденцію, що можна пояснити інгібуючим впливом даної дози на метаболізм білка в організмі птиці, тобто реєстрували токсичний вплив. На розтині у такої птиці реєстрували жирову дистрофію печінки. Капсула печінки розривалась при найменших контактуваннях.

Таблиця 1

Вплив тилозину на рівень загального білка в сироватці крові курей

Групи	Рівень загального білка в сироватці крові (г/л)						
	фон	Застосування (доба)		Після застосування (доба)			
		5	10	5	15	30	60
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
1	61,2±0,66	64,8±0,5	67,4±0,85	68,1±0,62	69,9±0,70	73,2±0,80	77,9±0,99
2	64,1±0,63	72,1±2,07*	74,5±2,38*	85,7±1,10*	75,1±2,01*	76,9±3,65*	82,1±1,07*
3	62,7±0,58	70,6±0,86*	82,9±1,15*	84,6±1,10*	73,2±0,52*	77,8±0,95*	85,1±1,0*
4	65,6±0,58	78,4±0,69*	89,1±0,55*	64,7±0,52*	64,8±0,44	79,2±0,59*	82,5±1,21*

Примітка: *P< 0,05

Для визначення впливу тилозину на концентрацію амінокислотного азоту в сироватці курей застосовували препарат в 3-х дозах. При проведенні дослідів із визначенням впливу тилозину на рівень амінокислотного азоту в сироватці крові курей враховували те, що у

інтактних молодих курей рівень амінокислотного азоту з віком фізіологічно підвищувався. Про це свідчили результати досліджень даного показника в контрольних курей (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка амінокислотного азоту під дією тилозину в сироватці крові курей

Групи	Рівень амінокислотного азоту в сироватці крові (мг/л)						
	фон	Застосування (доба)		Після застосування (доба)			
		5	10	5	15	30	60
		М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
1	67±0,73	69±0,92	70±0,68	72±0,63	76±0,98	78±0,99	82±0,99
2	71±1,53	81±0,57*	92±0,57*	97±0,57*	90±1,10*	88±2,40*	86±1,10*
3	69±0,58	93±1,1*	101±0,57*	97±0,57*	83±1,10*	85±1,10*	90±1,10*
4	73±0,58	102±1,1*	85±0,57*	63±0,57*	70±1,10	88±0,57*	93±0,57*

Примітка: *P< 0,001)

Доза 20000 ОД спричиняла суттєві зміни в концентрації амінокислотного азоту із різним ступенем прояву даного ефекту на різних етапах досліджень. Підвищений вміст амінокислотного азоту максимально реєструвався ближче до завершення застосування препарату та через 5 діб після застосування на 22 та 25 мг/л, або на 31,4 і 34,7 %. В наступні дні експерименту відбувалось зниження показника із досягненням мінімальної позитивної різниці у дослідних курей до завершення дослідів на 4 мг/л, або на 4,8 %. Тобто, під впливом дози 20000 ОД спочатку нарастають стимулюючі метаболізм ефекти із наступним поступовим наростанням процесів відновлення до фізіологічних показників.

Із подібною закономірністю розвивались зміни показників амінокислотного азоту під дією тилозину в дозі 30000 ОД/кг. Ефект підвищеного вмісту амінокислотного азоту в максимальних розмірах також відмічали під кінець застосування препарату на 31 мг/л і через 5 діб після відміни препарату на 25 мг/л (P< 0,001), або на 44,3 і 34,7 %, відповідно. Після завершення дачі, через 15 діб, реєстрували мінімальний позитивний ефект, який дорівнював 7 мг/л (P< 0,001), тобто вище на 9,2 %. В подальшому позитивна різниця у рівні амінокислотного азоту в дослідних курей зберігалась в таких межах до завершення експерименту.

Зміни в динаміці амінокислотного азоту під дією тилозину у дозі 6000 ОД/кг розвивались із дещо іншою закономірністю. В цілому, зміни в концентрації амінокислотного азоту носили позитивний характер у дні застосування препарату та в останні 30 діб експерименту і, навпаки, суттєве зниження рівня даного показника в перші 15 діб після завершення застосування тилозину.

Так, в перші 5 діб застосування препарату показник амінокислотного азоту був вищим у дослідних курей на 33 мг/л, а до завершення дачі препарату – всього на 15 мг/л (P< 0,001), тобто на 47,8 і 21,4 %, відповідно.

В подальшому, протягом більше 15-ти діб, після завершення застосування тилозину, спостерігали зниження показника амінокислотного азоту на 9 і 6 мг/л, або на 12,5 % та 7,8 % через 5 і 15 діб, відповідно.

За ефектом зниження відбувалося підвищення показника амінокислотного азоту на протязі усіх наступних днів експерименту із досягненням максимальної позитивної різниці на 11 мг/л, або на 13,4 % до завершення дослідів.

Результати досліджень впливу тилозину на метаболізм амінокислотного азоту свідчить про виникнення, із різним ступенем прояву, бажаних (позитивних) і негативних змін з різною тривалістю прояву. Із 18 середніх біохімічних показників амінокислотного азоту у 16-ти (33,33 %) випадках виявляли позитивні зміни (підвищення) в діапазоні 6,4-67,3 %, а в трьох (16,7 %) випадках небажані для нас прояви були в межах 10,7-17,3 %.

Таким чином, підвищення показника амінокислотного азоту реєстрували у більшості випадків із значним проявом та тривалішим за перебігом.

Підвищений показник амінокислотного азоту, при застосуванні тилозину у перших двох дозах, реєструвався протягом усього експерименту, а під дією великої дози у 75-80 % досліджень.

Основна кількість зареєстрованих ефектів підвищення і зниження рівня амінокислотного азоту у пробах, приходилась на перші 25 діб досліду. В інші дні відбувались процеси відновлення, що забезпечувало формування тенденції наближення рівнів амінокислотного азоту у дослідних та контрольних курей. По закінченню досліджень позитивна різниця в показниках амінокислотного азоту у дослідних курей зберігалась в межах 6,4-17,7 %.

Зміни в концентрації амінокислотного азоту проходили закономірно. Але кожна доза тилозину вносила свої специфічні зміни в характер перебігу підвищеного його вмісту. Тилозин у дозі 20000 ОД/кг не спричиняв різких переходів від одного рівня до іншого, а тилозин в дозі 60000 ОД/кг спричиняв короткотривалі позитивні зміни у вмісті амінокислотного азоту із різким переходом від позитивних до негативних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, за результатами проведеного дослідження, можна зробити висновок про те, що зміни у метаболізмі загального білка, його фракцій та амінокислотного азоту в сироватці крові курей під дією тилозину відбуваються закономірно, тривало, різнонаправлено і детермінуються хімічною структурою (антибіотик макролід) та дозою антибіотика, морфофункціональними особливостями органів і тканин та особливостями біосинтезу кожного білка зокрема.

2. Показники зниження та підвищення вмісту білків мали велику поширеність. Під дією тилозину зареєстровано підвищення рівня білків у діапазоні 2,6-135,4 %, а діапазон зниження показників рівнів білків знаходився в межах 3-81,5 %.

Перспективи досліджень. Перспективами подальших досліджень буде пошук нових і удосконалення існуючих методів та схем фармакотерапії за патології у птиці та вдосконалення профілактичних схем у промисловому птахівництві.

References

Danchuk, V.V., Ushkalov, V.O., Slyusar, N.V. (2017). Antybiotykohezystentnist mikro- ta makroorhanizmu./Ahrarna nauka ta osvita Podillya: [zb.nauk.pr.mizhnar.nauk.prakt.konf.,ch.1\(14-16\)bereznya2017.m.Kam-Pod.](http://zb.nauk.pr.mizhnar.nauk.prakt.konf.ch.1(14-16)bereznya2017.m.Kam-Pod.)) Ternopil': krok, 381 (322-325) [in Ukrainian].

Mazurkevych, A.Y., Trokoz, V.O., Karpovskyy, V.I. et al. (2015). Fiziologhiya silskohospodarskykh tvaryn. K.: NUBiP Ukrainy. 456 [in Ukrainian].

Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrayiny vid 1 bereznya 2012, № 249. Pro porядok provedennya naukovymy ustanovamy doslidiv eksperymentiv na tvarynakh : URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].

Reznikov, O.H. (2003). Zahalni etychni pryntsypy eksperymentiv na tvarynakh. Pershyy natsionalnyy konhres z bioetyky. Endokrynologhiya. 8. 1. 142–145 [in Ukrainian].

Slyusar, N.V. (2009). Pozytyvni ta nehatyvni zminy v m' yasniy ta yayechniy produktyvnosti kurey pry zhodovuvanni z kormom riznykh doz tetratsyklinu. Zbirnyk naukovykh prats. Naukovo-vyrobnyche vydannya. 16. PDATU. Kam-Pod.179-181 [in Ukrainian].

Slyusar, N.V. (2018). Farmakologhiya antybiotykyv z osnovamy biotekhnologhiyi (CH. 1). Navchalnyy posibnyk. Kamyanets – Podilskyy.: vyd-vo «Vit'A Druk». 197 [in Ukrainian].

Yevropeyska konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyut'sya dlya doslidnytskykh abo inshykh naukovykh tsiley vid 18.03.1986. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text [in Ukrainian].