



Ефективність данофлорсацину за лікування колібактеріозу свиней

Т. І. Стецько

stetskot@ukr.net

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

Представлено результати вивчення ефективності та безпечності фторхінолонового антибіотика «третього покоління» данофлорсацину за лікування колібактеріозу у свиней. Проведено дослідження чутливості до данофлорсацину польових штамів *Escherichia coli*, виділених з калових мас хворих на гостру кишкову інфекцію поросят. Встановлено високий рівень чутливості ізолятів *E. coli* до данофлорсацину. Застосування у терапевтичних дозах нового антимікробного препарату на основі данофлорсацину «Данофлорс 2,5%» (розчин для ін'єкцій) призводило до одужання поросят, хворих на колібактеріоз. Під час застосування препарату та після проведеної антибіотикотерапії проявів побічних реакцій чи негативних явищ у тварин не спостерігали, що свідчить про високий рівень безпечності препарату для застосування свиням у рекомендованому дозуванні. Безпечність препарату та відсутність негативного впливу на фізіолого-функціональний стан організму хворих на колібактеріоз поросят було підтверджено результатами лабораторних досліджень гематологічних, імунологічних та біохімічних показників крові тварин до і після проведеної антибіотикотерапії.

Ключові слова: фторхінолони, данофлорсацин, свині, поросята, колібактеріоз, *Escherichia coli*, терапевтична ефективність, безпечність

Колібактеріоз — кишкова інфекція свиней, яка призводить до значних економічних збитків через високу смертність, зменшення приростів, витрати на лікування та профілактику [8]. За оцінками експертів, залежно від ступеня важкості інфекції, величина витрат, пов'язаних з лікуванням та профілактикою колідіарей в новонароджених і відлучених поросят, становить від 40€ до 314€ на свиноматку [22]. У поросят хвороба реєструється протягом всього підсисного періоду, особливо у перші 10–12 днів життя, а також у перші два тижні після відлучення від свиноматок [16]. Збудником колібактеріозу є грамнегативна факультативна анаеробна бактерія *Escherichia coli*, яка входить до коменсальної кишкової мікробіоти у теплокровних тварин [1, 10]. Основним патотипом кишкової палички, яка викликає ентеритне захворювання у свиней, є ентеротоксигенна *E. coli* (ETEC) [1, 17].

Для лікування колібактеріозу свиней широко використовують антибіотики. Ефективність антимікробної терапії колібациллярної інфекції часто є низькою через існування антибіотикорезистентних штамів *E. coli* [3, 12]. Нерідко ізоляти *E. coli* стійкі до дії відразу кількох антибіотиків, причому навіть різних фармакологічних груп (полірезистентність) [24]. Тому для досягнення терапевтичного ефекту за лікування колібактеріозу свиней важливо підібрати антибактеріальний препарат з активною речовиною, до якої штам ETEC були б чутливі.

Сьогодні антибіотики фторхінолонового ряду є найчастіше застосовуваними засобами хіміотерапії бактеріальних інфекцій у свиней. Завдяки широкому спектру, унікальному механізму бактерицидної дії, безпечності, а також фармакокінетичним властивостям [11, 19, 23] фторхінолони належать до критично важливих антимікробних препаратів для ветеринарної медицини [26]. Основним представником фторхінолонів, який широко застосовують в Україні за лікування бактеріальних інфекцій у свиней, є енофлорсацин. Проте, попри хороші фармакологічні властивості цього антибіотика, його широке і часто нерациональне використання призвело до появи популяцій мікроорганізмів, резистентних до його дії. Тому виникає потреба впроваджувати у клінічну ветеринарну практику антимікробні препарати з подібними фармакологічними властивостями і високим ступенем активності, насамперед стосовно мультирезистентних штамів мікроорганізмів, збудників бактеріальних інфекцій у свиней.

Данофлорсацин є синтетичним фторхінолоновим антибіотиком «третього покоління», який застосовують винятково у ветеринарній медицині у формі солі данофлорсацин мезилату. Данофлорсацин має широкий спектр антимікробної активності щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Escherichia coli*, *Sal-*

monella spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), а також мікоплазм (*Mycoplasma* spp.) [2, 5, 19].

Мета дослідження — встановити ступінь чутливості ізолятів *E. coli* до фторхінолонового антибіотику «третього покоління» данофлораксину, вивчити терапевтичну ефективність і безпечність препарату «Данофлоркс 2,5%» (розчин для ін'єкцій) виробництва ПАТ «Галичфарм» (Україна) у лікуванні колібактеріозу свиней.

Матеріали і методи

Дослідження провели на 20 поросятах після відлучення віком 1,5–2 міс. з симптомами гострої кишкової інфекції. Діагноз «колібактеріоз» ставили на підставі епізоотологічних даних, клінічних ознак захворювання, а також результатів бактеріологічного дослідження калу.

Для мікробіологічного дослідження брали зразки калових мас хворих тварин. Для виділення мікроорганізмів проводили первинний посів біоматеріалу на звичайний агар (МПА). Отримані ізольовані колонії пересівали у пробірки з поживним бульйоном (МПБ) і на чашки з м'ясо-пептонним агаром (МПА) для отримання чистої культури, а також на щільні диференціально-діагностичні середовища Ендо та Левіна [9, 14]. Чутливість виділених штамів *E. coli* до данофлораксину визначали двома способами — методом дифузії в агар з використанням дисків з цим фторлінолоном (5 мкг) [7] і встановленням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) данофлораксину для бактерій-ізолятів методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі [6]. Ізолят *E. coli* вважали чутливим до данофлораксину, якщо діаметр зони затримки росту навколо диска з антибіотиком був ≥ 22 мм, помірно чутливим — 17–22 мм, резистентним — ≤ 17 мм [21]. Отримані значення МІК данофлораксину для бактерій-ізолятів інтерпретували так: штам мікроорганізму вважали чутливим до данофлораксину, якщо величина МІК була ≤ 1 мкг/см³, помірно чутливим — 1–4 мкг/см³, резистентним — ≥ 4 мкг/см³ [28].

Для встановлення терапевтичної ефективності хворим поросяткам вводили препарат «Данофлоркс 2,5%» внутрішньом'язово у дозі 1,25 мкг/кг маси тіла (1 мл препарату на 20 кг маси тіла) триразово з інтервалом 24 год. Упродовж введення препарату і протягом 2 тижнів після антибіотикотерапії постійно спостерігали за клінічним станом піддослідних тварин, фіксуючи основні фізіологічні показники їхнього здоров'я і наявність чи відсутність побічних ефектів та негативних явищ.

Для вивчення безпечності препарату «Данофлоркс 2,5%» і його впливу на фізіологічно-функціональних стан організму хворих на колібактеріоз поросят від тварин до лікування і на 7-му добу після антибіотикотерапії брали кров для досліджень із зовнішньої (поверхневої) яремної вени. Для дослідження морфологічних показників, фагоцитарної активності нейтрофілів використовували зразки крові, стабілізовані EDTA, а для біохімічних досліджень, для визначення бактерицидної (БАСК) і лізоцимної (ЛАСК) активності — сироватку крові.

Гематологічні дослідження (кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит) про-

водили за допомогою гематологічного аналізатора *Mythic 18 Vet (Orphée, Швейцарія)*. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали за загальноприйнятими методиками, лейкоформулу виводили на основі мікроскопії мазків крові з диференційним підрахунком різних форм лейкоцитів [4, 29, 30].

Загальний вміст білка у сироватці крові визначали за допомогою рефрактометра *ІРФ-22*. Фракційний склад білків сироватки крові визначали методом електрофорезу на ацетаті целюлози за допомогою приладу для мікронального електрофорезу *Scan Power 300 (Hospitex Diagnostics)*. Кількісне визначення білків проводили методом сканування електрофореграм з подальшим реконструюванням їх графічно та обчисленням за площею з використанням комп'ютерної програми на *Scanion Lira 400 (Hospitex Diagnostics)*. Активність ензимів АЛАТ, АсАТ, ЛФ і ГГТ, вміст креатиніну та сечовини визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора *HumanLyzer 3000 (Human, Німеччина)* [4, 13, 29, 30].

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН), фагоцитарний індекс (ФІ), бактерицидну і лізоцимну активності сироватки крові визначали за методиками, адаптованими в лабораторії клініко-біологічних досліджень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок [13].

Отримані результати обробляли статистично, оцінюючи вірогідність різниці показників ($P < 0,05$) за критерієм Стюдента [25].

Результати й обговорення

Згідно з анамнезом, захворювання виникало після відлучення поросят від свиноматок, що супроводжується зміною годівлі. Через поганий санітарний стан кліток, в яких утримують тварин, до організму поросят мікроорганізми могли потрапляти через підстилку, брудну воду або корм, забруднений фекаліями і сечею хворих тварин. Виникненню захворювання сприяли скученість поголів'я, висока вологість у приміщеннях і поганий мікроклімат. Прояву захворювання посприяв холодний осінньо-зимовий період року з різкими температурними стрибками.

Захворювання клінічно проявлялося загальною слабкістю, пригніченим станом, відсутнім або поганим апетитом, діареєю у вигляді м'яких розпливчастих випорожнень або рідких пінистих білувато-жовтих мас, зневодненням і швидким виснаженням організму, гострою інтоксикацією, підвищенням температури тіла до $+40 \dots +41,5^\circ\text{C}$. Така клінічна картина характерна для колібактеріозу, оскільки ЕТЕС викликає рясну секреторну діарею внаслідок вироблення нею ентеротоксинів, які своєю дією на транспорт іонів індукують гіперсекреторний стан у кишечнику [17].

З усіх 20 досліджуваних зразків калових мас було виділено кишкову паличку. Сериї посіву у МПБ спостерігали значне помутніння середовища з невеликим осадом та пристінковим кільцем. На МПА утворювалися круглі, рівномірно випуклі, прозорі з сіруватоголубим відтінком колонії. На середовищі Ендо утворювалися плоскі, середньої величини червоні колонії з металевим блиском, що є характерною ознакою для кишкової палички. На середовищі Левіна колонії забарвлювалися в темно-фіолетовий колір. Мікро-

скопія фарбованих за Грамом мазків, виготовлених з добової культури, показала безладно розташовані дрібні грамнегативні палички з легко закругленими кінцями розміром 0,5–2 мкм, без спор, перитрихи. Такі морфологічні та культуральні властивості характерні для *E. coli*.

Результати тесту на чутливість до данофлораксину ізолятів *E. coli*, виконаного диско-дифузійним методом, наведені на рис.

З отриманих результатів тесту випливає, що польові штами *E. coli* виявилися чутливими до данофлораксину ($M \pm m = 29,1 \pm 1,008$ мм). При цьому

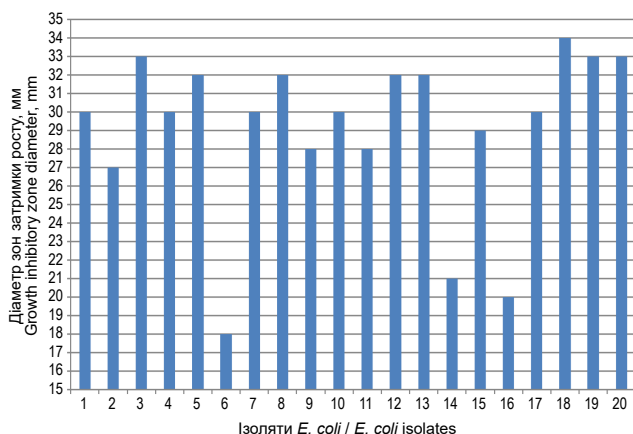


Рис. Чутливість ізолятів *E. coli* до данофлораксину (n=20)
Fig. Susceptibility of *E. coli* isolates to danofloxacin (n=20)

17 ізолятів проявили високий ступінь чутливості (85%), а 3 ізоляти — помірну чутливість (15%) до цього фторхінолону.

За анамнестичними даними, клінічними ознаками захворювання, результатами бактеріологічного дослідження було поставлено остаточний діагноз — колібактеріоз (ешерихіоз) поросят.

Значення мінімальних інгібуючих концентрацій данофлораксину для ізолятів *E. coli* показані у табл. 1.

Отримані значення МІК данофлораксину показали високий рівень бактеріостатичної активності данофлораксину щодо ізолятів *E. coli* ($M \pm m = 0,28 \pm 0,054$ мкг/мл). Дослідниками отримані подібні результати рівня бактеріостатичної активності данофлораксину щодо *E. coli*, виділеної від інших видів тварин. Широкий діапазон чутливості кишкової палички до данофлораксину (МІК — від 0.008 до 128 мкг/мл) встановлено дослідженнями [31] на 1233 ізолятах *E. coli*, виділених від свиней. В іншому дослідженні значення МІС данофлораксину для ізолятів *E. coli*, виділених від хворих на колі інфекцію телят, коливалися від 0,015 до 2 мкг/мл [27]. Згідно з даними [20], для понад 99,3% штамів кишкової палички із 1737 ізолятів МІК данофлораксину становила $\leq 1,0$ мкг/мл. В іншому дослідженні середня величина MIC_{50} данофлораксину для штамів *Escherichia coli* у випадках пташиного колібактеріозу становила 0,25 мкг/мл [18].

Результати оцінки клінічного стану здоров'я хворих на колібактеріоз поросят за умов застосування препарату «Данофлоракс 2,5%» показали, що покращення клінічного стану у тварин наставало зазвичай на 3-ю добу з початку лікування: загальний стан

Таблиця 1. Мінімальні інгібуючі концентрації данофлораксину для ізолятів *E. coli*
Table 1. The minimum inhibitory concentrations of danofloxacin for *E. coli* isolates

Розведення данофлораксину, мкг/мл Dilution of danofloxacin, µg/ml	Ізоляти <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> isolates																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6,25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3,13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,8	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	+
0,4	+	—	+	+	+	—	+	+	—	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	+
0,2	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+
0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
МІК, мкг/мл / MIC, µg/ml	0,2	0,4	0,1	0,2	0,2	0,8	0,1	0,2	0,4	0,2	0,2	0,2	0,1	0,8	0,2	0,8	0,2	0,1	0,1	0,1

Примітка: «+» — ріст мікроорганізму присутній (поживний бульйон каламутний);

«—» — ріст мікроорганізму відсутній (поживний бульйон прозорий).

Note: «+» — growth of microorganism (nutrient broth is muddy); «—» — no growth of microorganism (nutrient broth is clear).

тварин нормалізувався, покращився апетит, значно знизилася температура тіла. Випорожнення вже не мали профузного характеру, більшість з них стали тримати форму, хоча й були ще досить м'якої консистенції. На 5-у добу дослідження стан здоров'я поросят покращувався далі. Клінічний огляд поросят на 10-у добу дослідження зафіксував відсутність клінічних ознак гострої кишкової інфекції, що свідчило про клінічне одужання.

Упродовж всього періоду клінічного експерименту не було зафіксовано загибелі тварин, випадків рецидиву захворювання. Під час застосування препарату та після проведеного лікування також не було виявлено будь-яких проявів побічних реакцій чи негативних явищ.

Результати дослідження морфологічних показників крові свиней, хворих на колібактеріоз, за застосування препарату «Данофлоркс 2,5%» наведені у табл. 2.

До початку лікування у крові хворих поросят спостерігали збільшення гематокриту, кількості еритроцитів і лейкоцитів та ШОЕ. Збільшення гематокриту можна пояснити зростанням кількості еритроцитів через зменшення об'єму рідинної частини крові, що буває від надмірної втрати рідини організмом внаслідок діареї. Інфекційно-запальні процеси також супро-

воджуються збільшенням ШОЕ та кількості лейкоцитів [15]. Спостерігали відхилення в лейкограмі хворих поросят, зокрема, високий відсоток паличкоядерних нейтрофілів, що характерне за присутності бактеріальної інфекції в організмі, на верхній межі норми — кількість еозинофілів та моноцитів. Після проведеного лікування відзначено підвищення рівня гемоглобіну, зниження загальної кількості лейкоцитів та еритроцитів, ШОЕ і зменшення частки паличкоядерних нейтрофілів у лейкоцитарному профілі тварин.

Результати дослідження імунологічних показників крові поросят, хворих на колібактеріоз, за умови застосування препарату «Данофлоркс 2,5%» подані у табл. 3. До початку антибіотикотерапії виявлено недостатню активність клітинної і гуморальної ланки природної резистентності організму — невисокий індекс фагоцитозу та нижчий від норми рівень активності лізоциму сироватки крові. Після лікування спостерігали незначне підвищення фагоцитарного індексу та вірогідне зростання ЛАСК у сироватці крові тварин.

Таблиця 3. Імунологічні показники крові свиней ($M \pm m$, $n=10$)
Table 3. Blood immunological parameters of pigs ($M \pm m$, $n=10$)

Показники Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Фізіологічні межі Physiological limits
ФАН, % NPA, %	35,9 \pm 1,1	41,0 \pm 2,1	20–40
ФІ Phi	9,4 \pm 0,5	11,4 \pm 0,4	7–20
ЛАСК, % SLA, %	41,6 \pm 1,2	72,2 \pm 1,7*	55–65
БАСК, % SBA, %	50,4 \pm 4,6	39,4 \pm 3,3	35–60

Таблиця 2. Морфологічні показники крові свиней ($M \pm m$, $n=10$)
Table 2. Blood morphological parameters of pigs ($M \pm m$, $n=10$)

Показники Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Фізіологічні межі Physiological limits
Гемоглобін, г/л Hemoglobin, g/L	98,4 \pm 2,8	110,2 \pm 1,7*	90–120
Еритроцити, Т/л Erythrocytes, T/L	8,2 \pm 0,3	5,8 \pm 0,3*	5,5–6,5
Гематокрит, % Hematocrit, %	46,5 \pm 1,1	31,4 \pm 1,5*	30–40
ШОЕ, мм/год ESR, mm/h	9,1 \pm 0,2	2,2 \pm 0,3*	1–9
Лейкоцити, Г/л Leukocytes, G/L	18,9 \pm 1,0	8,9 \pm 0,7*	8,0–16
Еозинофіли, % Eosinophils, %	5,0 \pm 0,6	4,6 \pm 0,4	1–4
Нейтрофіли паличкоядерні, % Rod neutrophils, %	8,8 \pm 0,5	5,8 \pm 0,5*	2–4
Нейтрофіли сегментоядерні, % Segmented neutrophils, %	32,4 \pm 1,8	35,6 \pm 1,4	20–48
Лімфоцити, % Lymphocytes, %	47,4 \pm 1,3	49,2 \pm 0,8	40–50
Моноцити, % Monocytes, %	6,4 \pm 0,4	5,2 \pm 0,5	2–6

Примітка: * — у цій та інших таблицях $P \leq 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Note: * — in this and other tables $P \leq 0.05$ compared to pre-treatment rates.

За даними біохімічного дослідження сироватки крові хворих на колібактеріоз поросят (табл. 4) на початку досліді встановлено високу частку в протеїнограмі γ -глобулінів. Гіпергаммаглобулінемія, ймовірно, зумовлена підвищенням вмісту імуноглобулінів, що часто спостерігається за багатьох бактеріальних інфекцій [15]. Виявлено також дещо вищі за норму показники активності АлАТ, АсАТ, ГГТ і ЛФ.

Після лікування спостерігається тенденція до зниження значень активності АлАТ і вірогідне зниження активності АсАТ і ГГТ. Аналіз білкового спектру сироватки крові виявив зростання відсотка сироваткового альбуміну. Буде доцільним вважати виявлені зміни проявом посилення білоксинтезувальних процесів у печінці, а, отже, відновленням фізіологічного статусу організму. Показник вмісту α -глобулінової фракції сироватки крові вірогідно знизився, що вказує на зменшення запальних процесів в організмі поросят.

Отримані дані лабораторних досліджень вказують на відновлення нормального фізіологічного стану тварин після проведеної антибіотикотерапії, що є додатковим підтвердженням ефективності та безпечності препарату «Данофлоркс 2,5%» у лікуванні колібактеріозу свиней.

Таблиця 4. Біохімічні показники сироватки крові свиней ($M \pm m$, $n=10$)
Table 4. Serum biochemical parameters of pigs ($M \pm m$, $n=10$)

Показники Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Фізіологічні межі Physiological limits
Загальний білок, г/л Total protein, g/L	63,3 \pm 1,1	61,9 \pm 0,7	55–70
Альбуміни, % Albumins, %	30,4 \pm 1,1	35,3 \pm 0,8*	30–55
α -глобуліни, % α -globulins, %	21,3 \pm 0,9	16,6 \pm 0,6*	15–20
β -глобуліни, % β -globulins, %	14,7 \pm 0,7	16,9 \pm 0,7	15–20
γ -глобуліни, % γ -globulins, %	33,5 \pm 0,9	31,2 \pm 0,7	17–25
ГГТ, од/л GGT, U/L	43,9 \pm 2,0	27,2 \pm 1,3*	7–30
АлАТ, од/л ALT, U/L	56,7 \pm 1,9	47,4 \pm 2,4	10–50
АсАТ, од/л AST, U/L	70,4 \pm 1,8	57,2 \pm 1,6*	16–65
ЛФ, од/л ALP, U/L	449,3 \pm 20,8	329,2 \pm 25,0*	25–300
Креатинін, мкмоль/л Creatinine, μ mol/L	97,8 \pm 1,3	104,9 \pm 2,1	100–200
Сечовина, ммоль/л Urea, mmol/L	6,4 \pm 0,3	6,6 \pm 0,1	3,0–6,0

Висновки

1. Фторхінолоновий антибіотик «третього покоління» данофлораксин зберігає високий рівень антимікробної активності щодо ізолятів *E. coli*, збудників колибактеріозу в свиней.

2. Клінічне дослідження показало, що антибактеріальний препарат на основі данофлораксину «Данофлоракс 2,5%» (розчин для ін'єкцій) виробництва ПАТ «Галічфарм» (Україна) є ефективним хіміотерапевтичним засобом лікування свиней, хворих на колибактеріоз.

3. За лікування поросят, хворих на гостру форму коліінфекції, препаратом «Данофлоракс 2,5%» (розчин для ін'єкцій) у рекомендованому виробником дозуванні не спостерігали негативного впливу на фізіолого-функціональний стан організму тварин, що свідчить про його безпечність у застосуванні для молодняку свиней.

Перспективи подальших досліджень

Науково-практичне значення матимуть дослідження антимікробної активності данофлораксину щодо мікроорганізмів, збудників інших системних захворювань у свиней і встановлення ефективності й безпечності препаратів на основі цього антибіотика у їх лікуванні.

- Alexander T.J.L. Neonatal diarrhoea in pigs. In: Gyles C.L. (ed.) *Escherichia coli in domestic animals and humans*. Wallingford: CAB International, 1994: 151–170. ISBN 0851989217. Available at: <https://www.cabi.org/ISC/abstract/19952213028>
- Aliabadi F.S., Lees P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of danofloxacin in the calf. *Res. Vet. Sci.* 2003; 74 (3): 247–259. DOI: 10.1016/S0034-5288(03)00005-5.
- Bywater R., Deluyker H., Deroover E., de Jong A., Marion H., McConville M., Rowan T., Shryock T., Shuster D., Thomas V., Vallé M., Walters J. European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54 (4): 744–754. DOI: 10.1093/jac/dkh422.
- Chorna I.V., Vysotsky I.Y. *Clinical enzymology. Enzymodiagnosics*. Sumy, Sumy State University, 2013: 244 p. Available at: <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/30436> (in Ukrainian)
- Danofloxacin product information (A180, Pfizer-Canada). In: Arriola-Dechert A. (ed.) *Compendium of veterinary products*. CD ed. Port Huron, MI: North American Compendiums, Inc. 2005.
- Determination of bacteriostatic and bactericidal concentration of antibacterial preparations by the method of serial dilutions: methodical instructions. Kyiv, 2007: 7 p. (in Ukrainian)
- Determination of the microorganism sensitivity to antimicrobials by the method of diffusion into agar using standard disks with antibiotics: methodical instructions. Lviv, 2010: 12 p. (in Ukrainian)
- Fairbrother J.M., Gyles C.L. Colibacillosis. In: Zimmerman J.J., Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K.J., Stevenson G.W. (eds). *Disease of Swine*. 10th ed. 2012: 723–747.
- Golovko A.N., Ushkalov V.A., Skrypnik V.G. *Microbiological and virological studies in veterinary medicine: a reference manual*. Kharkiv: NTMG, 2007: 512 p. (in Ukrainian)
- Gordon D.M., Cowling A. The distribution and genetic structure of *Escherichia coli* in Australian vertebrates: host and geographic effects. *Microbiology*. 2003; 149 (12): 3575–3586. DOI: 10.1099/mic.0.26486-0.
- Hooper D.C., Wolfson J.S. Mechanism of quinolone action and bacterial killing. In: *Quinolone Antimicrobial Agents*. 2nd ed. Washington, Eds. Amer. Soc. For Microbiol., 1993: 482–512.
- Kidsley A.K., Abraham S., Bell J.M., O'Dea M., Laird T.J., Jordan D., Mitchell P., McDevitt C.A., Trott D.J. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. isolates from healthy pigs in Australia: results of a pilot national survey. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1207. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01207.
- Kotsyumbas I.Y., Kotsyumbas G.I., Golubiy E.M. *Comprehensive assessment of the effect of veterinary drugs on the morpho-functional state of the immune system: methodical recommendations*. Lviv, 2009: 63 p. (in Ukrainian)
- Kravtsiv R.Y., Zakhariv O.Y., Semenyuk V.I., Turko I.B. *Veterinary Microbiology: Handbook for higher education*. Lviv, S. Z. Gzhytskyi LNUVM&B, 2008: 418 p. (in Ukrainian)
- Levchenko V.I., Sokolyuk V.M., Bezuh V.M. *Animal blood research and clinical interpretation of the results obtained: methodical recommendations for the students of the Faculty of Veterinary Medicine managers and students of the Institute of Postgraduate Training of Veterinary Medicine Managers and Specialists*. Bila Tserkva, 2002: 56 p. (in Ukrainian)
- Lytvyn V.P., Oliynyk L.V., Kornienko L.E., Yarchuk B.M., Dombrowski O.B., Kornienko L.M. *Factor Diseases of Farm Animals*. Bila Tserkva, 2002, 303 p. (in Ukrainian)
- Nataro J.P., Kaper J.B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1998; 11 (1): 142–201. DOI: 10.1128/CMR.11.1.142.
- Ozawa M., Baba K., Shimizu Y., Asai T. Comparison of *in vitro* activities and pharmacokinetics/pharmacodynamics estimations of veterinary fluoroquinolones against avian pathogenic *Escherichia coli* isolates. *Microb. Drug Resist.* 2010; 16 (4): 327–332. DOI: 10.1089/mdr.2010.0024.

19. Papich MG, Riviere JE. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. In: Adams HR (ed.). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th ed. Ames, Iowa State University Press. 2001: 898–912.
20. Raemdonck DL, Tanner AC, Tolling ST, Michener SL. *In vitro* susceptibility of avian *Escherichia coli* and *Pasteurella multocida* to danofloxacin and five other antimicrobials. *Avian Dis*. 1992; 36 (4): 964–967. DOI: 10.2307/1591556.
21. Shryock TR, Apley M, Berson M, Gray JT, Jones RN, Papich MG, Shuster DE, Thomsberry C, Walker RD, Wu CC. NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; informational supplement. NCCLS document M31–S1, 2004; 24 (17): 38 p. ISBN 1-56238-534-8.
22. Sjölund M., Zoric M., Wallgren P. Financial impact on pig production: III. Gastrointestinal disorders: Proceedings of the 6th European Symposium of Porcine Health Management. Sorrento, Italy, 2014: 189.
23. Smith LT, Lewin CS. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. In: Andriole V (ed.). *Quinolones*. Academ. Press. 1988: 23–42. DOI: 10.1016/B978-0-12-059515-0.50006-8.
24. Souto MS, Coura FM, Dorneles EM, Stynen APR, Alves TM, Santana JA, Pauletti RB, Guedes RMC, Viott AM, Heinemann MB, Lage AP. Antimicrobial susceptibility and phylotyping profile of pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolates from calves and pigs in Minas Gerais, Brazil. *Trop. Anim. Health Prod*. 2017; 49 (1): 13–23. DOI: 10.1007/s11250-016-1152-0.
25. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010; Demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. CVMP/627/2001.
26. Stetsko TI, Muzyka VP, Gunchak VM. Critically important antimicrobials for veterinary medicine. *Scientific Bulletin of LNUVM&B*. 2018; 20 (87):19–26. DOI: 10.15421/nvlvet8704. (in Ukrainian)
27. Sunderland SJ, Sarasola P, Rowan TG, Giles CJ, Smith DG. Efficacy of danofloxacin 18% injectable solution in the treatment of *Escherichia coli* diarrhoea in young calves in Europe. *Res. Vet. Sci.*, 2003; 74 (2): 171–178. DOI: 10.1016/S0034-5288(02)00186-8.
28. Tumidge J, Bordash G. Statistical methods for establishing quality control ranges for antibacterial agents in clinical and laboratory standards institute susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2007; 51: 2483–2488. DOI: 10.1128/AAC.01457-06.
29. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB. *Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook*. Lviv: Spolom, 2012: 764 p. (in Ukrainian)
30. Winnicka A. *Wartosci referencyjne podstawowych badan laboratoryjnych w weterynarii*. Warszawa, 1997: 115 s. (in Polish)
31. Yang Y, Zhang Y, Li J, Cheng P, Xiao T, Muhammad I, Yu H, Liu R, Zhang X. Susceptibility breakpoint for Danofloxacin against swine *Escherichia coli*. *BMC Veterinary Research*. 2019; 15: 51. DOI: 10.1186/s12917-019-1783-2.

Efficiency of danofloxacin in treatment of pig colibacteriosis

T. I. Stetsko

stetskot@ukr.net

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11 Donetsk str., Lviv, 79019, Ukraine

The article presents the study results of the third-generation fluoroquinolone antibiotic danofloxacin efficacy and safeness in the treatment of pig colibacillosis. Susceptibility testing of *Escherichia coli* field strains isolated from the feces of piglets with acute intestinal infection to danofloxacin was carried out. A high level of *E. coli* isolates susceptibility to danofloxacin was established: the average diameter of the growth inhibitory zone around the antibiotic disc was 29.1 ± 1.008 mm ($n=20$) and the average minimum inhibitory concentration (MIC) of danofloxacin for *E. coli* isolates was 0.28 ± 0.054 µg/ml ($n=20$). The usage of therapeutic doses of the new danofloxacin-based antimicrobial drug *Danoflox 2.5%* (solution for injection) caused clinical recovery of piglets with colibacteriosis. During and after antibiotic therapy, no negative reactions or adverse events in animals were observed that indicates about a high level of the drug safeness when administered to pigs at the recommended dosage. The drug safeness and the absence of negative impact on the physiological and functional state of piglets with colibacteriosis were confirmed by the laboratory studies of hematological, immunological and biochemical blood parameters before and after antibiotic therapy. Before treatment in the blood of piglets an increase of hematocrit, erythrocyte and leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and a high percentage of rod-shaped neutrophils were observed. After the treatment all indicators of the total blood analysis were within the physiological rate. Conducted antibiotic therapy contributed to the increase of phagocytic index and a considerable increase of serum lysozyme activity. After *Danoflox 2.5%* administration a rising of serum albumin and β-globulin percentage and normalization of the level of α- and γ-globulins in the proteinogram was observed. Other investigated serum biochemical parameters of animals were not over the acceptable physiological limits.

Keywords: fluoroquinolones, danofloxacin, pigs, piglets, colibacteriosis, *Escherichia coli*, therapeutic efficiency, safeness