

ДУХНИЦЬКИЙ ВОЛОДИМИР БОГДАНОВИЧ  
ТИШКІВСЬКА АННА МИХАЙЛІВНА  
ЩЕНКО ВАДИМ ДМИТРОВИЧ  
ТИШКІВСЬКИЙ МИХАЙЛО ЯРОСЛАВОВИЧ

**ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ТИЛМІКОЗИНУ**

**МОНОГРАФІЯ**

**Київ – 2023**

**Рецензенти:**

**Ушкалов В.О.** – доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН України, професор кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології НУБіП України;

**Гутий Б.В.** – доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри гігієни, санітарії та загальної ветеринарної профілактики імені М.В. Демчука Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького;

**Соколюк В.М.** – доктор ветеринарних наук, професор кафедри нормальної і патологічної морфології, гігієни та санітарії Поліського національного університету.

Духницький В.Б., Тишківська А.М., Іщенко В.Д., Тишківський М.Я.  
Фармакологічна характеристика доксицикліну та тилмікозину : монографія. К.:  
Компринт, 2023. 192 с.

ISBN

**Анотація**

У монографії наведено результати досліджень фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей доксицикліну гіклату (д. р. препарату польодоксин) та тилмікозину фосфату (д. р. препарату тилмокс 25 %) в організмі здорових та хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів. Показано значення фармакокінетичних та фармакодинамічних показників для вибору препарату з кращими протимікробними властивостями та терапевтичною ефективністю.

Для науковців, аспірантів, фахівців ветеринарної медицини та студентів.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АНТИБІОТИКІВ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1 Деякі фармакокінетичні показники окремих антибіотиків в організмі тварин та птиці .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2 Фармакологічна характеристика антибіотиків групи тетрацикліну...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3 Фармакокінетичні показники доксицикліну.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4 Фармакологічна характеристика макролідних антибіотиків .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.5 Фармакокінетичні показники тилмікозину...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
РОЗДІЛ 2 ОРНІТОБАКТЕРІОЗ: ПОШИРЕННЯ, ЗАСОБИ БОРОТЬБИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1 Поширення орнітобактеріозу, морфологічні та культуральні властивості збудника.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2 Сучасний стан лікувально-профілактичних заходів за орнітобактеріозної інфекції .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
УЗАГАЛЬНЕННЯ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ТИЛМІКОЗИНУ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1 Матеріали та методи досліджень.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2 Фармакокінетичні показники доксицикліну гіклату в організмі здорових курей-бройлерів.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

3.3 Фармакокінетичні показники тилмікозину фосфату в організмі здорових курей-бройлерів.....**Error! Bookmark not defined.**

3.4 Морфологічний склад крові та вміст гемоглобіну у здорових курей-бройлерів за дії доксицикліну гіклату та тилмікозину фосфату ..... **Error! Bookmark not defined.**

3.5 Біохімічні показники сироватки крові у здорових курей-бройлерів за дії доксицикліну гіклату та тилмікозину фосфату ..**Error! Bookmark not defined.**

3.6 Визначення чутливості *Ornithobacterium rhinotracheale* до деяких антибіотиків.....**Error! Bookmark not defined.**

3.7 Фармакокінетичні показники доксицикліну гіклату в організмі курей-бройлерів, хворих на орнітобактеріоз.....**Error! Bookmark not defined.**

3.8 Фармакокінетичні показники тилмікозину фосфату в організмі курей-бройлерів, хворих на орнітобактеріоз.....**Error! Bookmark not defined.**

3.9 Морфологічний склад крові та вміст гемоглобіну у хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів за дії доксицикліну гіклату та тилмікозину фосфату.....**Error! Bookmark not defined.**

3.10 Біохімічні показники сироватки крові у хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів за дії доксицикліну гіклату та тилмікозину фосфату ... **Error! Bookmark not defined.**

РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ОРГАНІВ КУРЕЙ-БРОЙЛЕРІВ, ХВОРИХ НА ОРНІТОБАКТЕРІОЗ, ТА ЗА ВПЛИВУ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІКЛАТУ І ТИЛМІКОЗИНУ ФОСФАТУ .. **Error! Bookmark not defined.**

РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ТИЛМІКОЗИНУ .... **Error! Bookmark not defined.**

ВИСНОВКИ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ..... 11

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ ..... 17



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАт – аланінамінотрансфераза;

АсАт – аспартатамінотрансфераза;

Г/л – гіга на літр;

г/л – грам на літр;

д.р. – діюча речовина;

л/л – літр на літр;

мг-екв/100 г – міліграм еквівалент на 100 грам;

мг/кг – міліграм на кілограм;

ПГ – простагландини;

Т/л – Тера на літр;

МСН – середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті;

МСV – середній об'єм одного еритроцита;

ОРТ – *Ornithobacterium rhinotracheale*;

## ВСТУП

Основними показниками ефективності лікарських засобів є їх фармакокінетика та фармакодинаміка.

Фармакокінетика вивчає інтенсивність всмоктування діючих речовин лікарського препарату в кров за різних шляхів введення, їх розподіл в організмі (в органах і тканинах), біотрансформацію (метаболічні перетворення в тканинах), шляхи та швидкість виведення з організму субстанцій та їх метаболітів (екскреція).

Ретельний аналіз показників фармакокінетики дає можливість науково обґрунтувати найбільш раціональні шляхи введення ліків та кратність їх застосування, встановити оптимальні терапевтичні дози, тривалість лікування та період каренції – час, через який дозволяється використовувати продукти тваринництва для харчових потреб після припинення застосування ліків.

Фармакодинаміка вивчає фармакологічні ефекти, які розвиваються в організмі під впливом ліків (механізм дії ліків). Основними поняттями фармакодинаміки є фармакологічна дія, яка характеризується взаємодією лікарської речовини з рецепторами, клітинними мембранами, гормонами, ензимами, медіаторами тощо, та фармакологічний ефект – клінічний прояв реакції організму на дію лікарського засобу. У завдання фармакодинаміки входить також дослідження терапевтичних і побічних ефектів, механізмів та локалізації дії лікарських речовин.

Для лікування тварин та птиці за інфекційних захворювань широкого застосування набули хіміотерапевтичні засоби, зокрема антибіотики. Ефективність застосування хіміотерапевтичних засобів також у значній мірі залежить від фармакокінетичних властивостей, зокрема від їх здатності всмоктуватися з кишечника, проникати через стінку кровоносних судин та клітинні мембрани, розподілу в органах і тканинах, що є місцями локалізації збудника.

За застосування антибіотиків та інших хіміотерапевтичних засобів слід враховувати їх механізм дії (фармакодинамічні властивості), як на макроорганізм, так і мікроорганізм.

Для вибору найбільш ефективного антибіотика з метою отримання максимального терапевтичного ефекту важливим є визначення чутливості збудника та здатності діючої речовини проникати через фізіологічні та патологічні бар'єри організму.

Знання фармакокінетики та фармакодинаміки антибіотиків дасть можливість визначити найбільш ефективний препарат з мінімальними побічними ефектами для організму тварини та здатністю спричиняти резистентність мікроорганізмів.

Серед ряду інфекційних захворювань, що трапляються за промислового вирощування птиці, останніми роками на птахофабриках України та світу широкого розповсюдження набув орнітобактеріоз. Збудником орнітобактеріозу є *Ornithobacterium rhinotracheale*, яка уражає, в найбільшій мірі, трахею, легені, повітряносні мішки. Орнітобактеріоз часто ускладнюється іншими патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, тому перевагу в лікуванні надають антибіотикам різних груп, у першу чергу тим, що володіють широким спектром протимікробної дії. Дослідженнями багатьох авторів встановлено чутливість збудника орнітобактеріозу до тетрациклінів, макролідів, флуорфеніколу, напівсинтетичних пеніцилінів та ін [42, 62, 78, 140, 151, 152]. Дослідженнями в умовах *vitro* встановлено високу активність проти орнітобактерій ряду антибіотиків, однак у виробничих умовах птахофабрик оцінка ефективності антибіотиків є неоднозначною. Основною причиною таких розбіжностей в оцінці ефективності антибіотиків вважають значну варіацію циркулюючих штамів орнітобактерій, швидким розвитком резистентності та здатністю збудника набувати перехресної стійкості за рахунок плазмідної кон'югації [152, 61, 178, 190].



Для боротьби з орнітобактеріозом у країнах Європи та Україні широкого застосування набули антибіотики групи тетрацикліну та макроліди (7, 14, 213).

Антибіотики групи тетрацикліну володіють широким спектром протимікробної дії, високою біологічною активністю та переважно бактеріостатичним ефектом. Тетрациклінам властиві ряд позитивних характеристик, які включають стійкість до ензимів травного каналу, кислого середовища шлункового соку, здатність швидко всмоктуватись з кишечника [134, 46, 54]. У ветеринарній медицині одним з найпоширеніших антибіотиків, що використовується для лікування тварин (птиці в тому числі), за патологій органів дихання, інфекцій травного каналу та сечо-статевого апарату є доксициклін – напівсинтетичний антибіотик групи тетрацикліну. Він проявляє широкий спектр протимікробної дії, бактеріостатичний ефект, високу активність проти збудників багатьох захворювань та володіє здатністю зменшувати інтенсивність перебігу запальної реакції. За ентерального застосування птиці, добре всмоктується з кишечника, його максимальна концентрація в крові встановлена через 2,5 години, а терапевтична концентрація в організмі підтримується впродовж 24 годин. Препарат переважно накопичується у печінці, нирках, кістковій тканині, менше у легенях та скелетних м'язах [214]. Дослідженнями фармакокінетичних властивостей доксицикліну на здорових курах-бройлерах встановлено, що його внутрішнє застосування у дозах 20 та 10 мг/кг маси тіла впродовж 5 діб супроводжувалося накопиченням препарату в найбільшій кількості у нирках та печінці, дещо менше у легенях, а найменше в м'язах та шкірі [32, 93, 158]. Подібні результати були отримані також в інших дослідах, за яких найбільший вміст препарату було встановлено в нирках та печінці здорових курей-бройлерів [70, 106].

Поряд з тетрациклінами для боротьби з бактеріальними інфекціями птиці, в тому числі за орнітобактеріозу, широкого застосування набули антибіотики з групи макролідів. Одним з найбільш поширених на фармацевтичному ринку України є макролідний антибіотик тилмікозин. Тилмікозин синтезований із

тилозину шляхом хімічної модифікації. Володіє високою активністю проти грамнегативних бактерій, таких як *Pasteurella spp.*, *Ornithobacterium rhinotracheale*, *Mycoplasma spp.* та *Actinobacillus spp.* [155, 41, 125]. В умовах організму має здатність утворювати комплекси з тканинними макрофагами і, завдяки цьому, добре проникати в місця локалізації інфекції. Тилмікозин характеризується високою біодоступністю за перорального застосування, інтенсивним проникненням у тканини дихальних шляхів, максимальним накопиченням у тканинах легень птиці та здатністю тривалий час зберігати там високі концентрації [26, 38]. Діюча речовина препарату за короткий період часу досягає високих концентрацій у тканинах. Дослідженнями встановлено, що її максимальна концентрація у плазмі крові за разового застосування препарату реєструється уже через 2 год, а через 12 год вміст у тканинах легень був у 4 рази більшим, ніж у плазмі крові [94, 143].

Фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості лікарського засобу вивчають спочатку на лабораторних та дрібних домашніх тваринах. Отримані результати слугують теоретичною основою для вивчення реакції організму хворих тварин на той чи інший лікарський засіб. За інфекційного процесу, показники фармакокінетики лікарського засобу в організмі тварин можуть суттєво відрізнятись. У науковій літературі наведені результати досліджень порівняльної характеристики розподілу тилмікозину та доксицикліну в організмі здорових та хворих на мікоплазмоз курей-бройлерів. Встановлено вірогідно менші кількісні показники розподілу доксицикліну та тилмікозину в органах курей-бройлерів, хворих на мікоплазмоз, порівняно з показниками у здорової птиці [26, 95, 37].

Наведені у науковій літературі результати досліджень фармакокінетики доксицикліну та тилмікозину відображають, в основному, показники клінічного стану птиці та вміст антибіотиків у крові за їх разового застосування.

Потребують дослідження щодо швидкості надходження, розподілу, накопичення та виведення з організму діючих речовин вказаних препаратів за їх курсового застосування в умовах, що відповідають виробничим.

Для оцінки терапевтичної ефективності доксицикліну та тилмікозину, визначення оптимальної схеми лікування курей-бройлерів за орнітобактеріозу, дослідження необхідно проводити як на здоровій, так і на хворій птиці.

## ВИСНОВКИ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У монографії наведено результати досліджень фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей доксицикліну гіклату (діюча речовина препарату польодоксин) та тилмікозину фосфату (діюча речовина препарату тилмокс 25 %) в організмі здорових та хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів, за 4 добового курсу застосування.

Встановлено, що доксицикліну гіклат та тилмікозину фосфат володіють високою біодоступністю, а максимальні кількості доксицикліну гіклату за застосування здоровим курам-бройлерам відповідно до рекомендованої схеми розподілялися у печінку, нирки, легені, серцевий та грудні м'язи через 2–26 год; тилмікозину фосфату – у легені та печінку через 2 год, нирки – 26 год, серцевий та грудні м'язи через 52 години.

Доксицикліну гіклат розподілявся у максимальних кількостях, як у здорових, так і хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів найчастіше у печінку, рідше у нирки, а найменше у легені, тоді як тилмікозину фосфат у максимальних кількостях розподілявся лише у легені, що підтверджує його «селективний тропізм».

Дослідженнями уперше встановлено вплив патологічного процесу на розподіл вказаних антибіотиків в органи і тканини курей-бройлерів. Зокрема, доксицикліну гіклат та тилмікозину фосфат розподілялися в легені, печінку, нирки, серцевий та грудні м'язи здорової птиці у більших кількостях, ніж у хворої на орнітобактеріоз.

Дослідженнями уперше встановлено залежність швидкості виведення досліджуваних антибіотиків з тканин і органів здорових та хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів від їх хімічної будови.

Так, через 24 год після припинення застосування польодоксину, залишкові кількості доксицикліну у нирках, печінці, легенях, серцевому та грудних м'язах

здорової птиці становили від 35 % у легенях до 83 % у серцевому м'язу, тоді як у хворої на орнітобактеріоз – від 28 % у легенях до 42 % у серцевому м'язу.

Залишкові кількості тилмікозину фосфату були більшими і становили у здорової птиці від 53 % у легенях до 77 % у серцевому м'язу, тоді як у хворої на орнітобактеріоз – від 34 % у грудних м'язах до 68 % у серцевому м'язу.

На основі окремих морфологічних та біохімічних показників крові та сироватки крові здорових і хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів уперше здійснено фармакодинамічну характеристику доксицикліну та тилмікозину.

Морфологічними дослідженнями крові встановлено, що у здорових курей-бройлерів вказані антибіотики спричиняють порогову дію, яка проявляється збільшенням кількості еритроцитів, зменшенням вмісту гемоглобіну, вмісту гемоглобіну в 1 еритроциті, середнього об'єму еритроцитів, що засвідчує про розвиток мікроцитарої гіпохромної анемії.

Біохімічними дослідженнями сироватки крові здорових курей-бройлерів обох дослідних груп, яким застосовували польодоксин та тилмокс, встановлено гіпопротеїнемію, яка розвивалась за рахунок зменшення вмісту альбумінів; збільшення вмісту сечової кислоти – як результат напруження систем детоксикації організму. Випоювання розчину польодоксину птиці другої дослідної групи призводило до розвитку гіпофосфатемії.

Для доксицикліну гіклату властива висока біодоступність, бо за застосування здоровим курам-бройлерам у складі препарату польодоксин через 2–4 год його у великих кількостях виявляли у печінці, нирках, легенях, грудних та серцевому м'язах. Максимальні кількості доксицикліну гіклату були встановлені у печінці – 8 разів з 14 аналізів, менше у нирках – 4 рази, а найменше у легенях – 2 рази. Його залишкові кількості було встановлено в усіх досліджуваних органах та грудних м'язах через 5 діб (120 год) після припинення застосування польодоксину.

За застосування здоровим курам-бройлерам тилмікозину фосфату у складі препарату тилмокс 25 %, через 2 год його у максимальних кількостях

виявляли у легенях і печінці –  $17,02 \pm 0,24$  та  $12,78 \pm 0,22$  мкг/г відповідно; у нирках через 26 год –  $8,25 \pm 0,19$  мкг/г; у грудних та серцевому м'язах через 52 год –  $6,19 \pm 0,28$  та  $5,23 \pm 0,39$  мкг/г відповідно. У всі періоди аналізувань максимальні рівні тилмікозину фосфату були тільки в легенях, що засвідчує його органну приналежність. Залишкові кількості тилмікозину фосфату через 5 діб (120 год) після припинення застосування тилмоксу 25 % були в усіх досліджуваних органах, лише у грудних м'язах його не виявляли.

Застосування здоровим курам-бройлерам доксицикліну гіклату та тилмікозину фосфату у складі препаратів польодоксин та тилмокс 25 % у відповідності до рекомендованої схеми проявлялося еритроцитозом (кількість еритроцитів у крові збільшувалась на 4 – 59 та 8 – 46 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ), зменшенням вмісту гемоглобіну на 11 та 10 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, вмісту гемоглобіну в 1 еритроциті ( $p \leq 0,05$ ), середнього об'єму еритроцитів ( $p \leq 0,05$ ), що засвідчує про розвиток мікроцитарої гіпохромної анемії.

Застосування здоровим курам-бройлерам дослідних груп польодоксину та тилмоксу 25 % призводило до гіпопротеїнемії – за рахунок зниження рівня альбумінів на 10–53 % ( $p \leq 0,05$ ); збільшення вмісту сечової кислоти у сироватці крові птиці обох дослідних груп на 21 % та креатиніну на 15 % і 14 % відповідно; зменшення вмісту фосфору неорганічного на 10–19 % за застосування польодоксину; зростання активності аспартатамінотрансферази та зниження активності аланінамінотрансферази у період з 96 по 216 години дослідю.

Культура *Ornithobacterium rhinotracheale*, виділена із трахеї хворих курчат-бройлерів, була чутливою до доксицикліну, тилмікозину, рифампіцину, цефазоліну, амоксиклаву та бензилпеніциліну; помірно чутливою до енрофлоксацину, а резистентною до гентаміцину, окситетрацикліну та еритроміцину.

Доксицикліну гіклат, у хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів, у найбільших кількостях виявляли у печінці через 48 та 72 години від початку

застосування польодоксину, у нирках – через 96 год, у легенях – через 24 години. Уміст доксицикліну гіклату у печінці, нирках та легенях хворої птиці був меншим, ніж у здорової на 1–14 %; 6–36 % та 9–39 % відповідно. Виведення доксицикліну гіклату з організму хворої на орнітобактеріоз птиці відбувалося швидше, ніж у здорової. Так, через 24 години після припинення застосування польодоксину хворій птиці, його вміст був меншим у легенях, нирках, печінці, грудних та серцевому м'язах – у 3,5; 2,5; 2,4; 2,3 та 2, 8 рази відповідно, тоді як у здорової – у 2,8; 2,2; 2,1; 1,8 та 1,2 рази відповідно.

Тилмікозину фосфат, у хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів, у найбільших кількостях розподілявся у легені, а його рівень був більшим, ніж у печінці, нирках, серцевому та грудних м'язах на 64–78 %; 166–201 %; 247–290 та 191–315 % відповідно, що засвідчує його органну приналежність. Уміст тилмікозину фосфату у печінці, нирках та легенях хворої птиці був меншим, ніж у здорової на 5–19 %; 16–25 % та 16–29 % відповідно.

Залишкові кількості тилмікозину фосфату через 24 години після припинення застосування тилмоксу 25 % хворій на орнітобактеріоз птиці зменшувалися у легенях, печінці, нирках, серцевому та грудних м'язах на 47, 50, 43, 32 та 66 % відповідно.

У хворої на орнітобактеріоз птиці контрольної групи, морфологічні та біохімічні показники крові характеризувалися зменшенням кількості еритроцитів у період з 1 по 216 год на 16 %, зниженням показника гематокриту та вмісту гемоглобіну у крові на 24 та 14 % відповідно, збільшенням кількості лейкоцитів на 120 годдосліді на 9 %. У птиці 2 та 3 дослідних груп (застосовували доксициклін та тилмікозин відповідно), кількість еритроцитів у крові на 216 год перевищувала контроль на 19 та 36 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, показник гематокриту був більшим на 19 та 23 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, вміст гемоглобіну у крові птиці обох дослідних груп – на 17 % ( $p \leq 0,05$ ), кількість лейкоцитів у крові курей 2 дослідної групи дорівнювала контролю, 3 дослідної – на 7,5 % була меншою.

Біохімічні зміни, у хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів контрольної групи характеризувалися гіпопротеїнемією, за якої на 216 год досліду показники вмісту протеїну загального та альбумінів у сироватці крові зменшувалися на 12 і 34 % відповідно; уміст кальцію загального – на 12 %. У сироватці крові птиці 2 та 3 дослідних груп (застосовували доксицикліну гіклат та тилмікозину фосфат) вміст протеїну загального був більшим, ніж у контролі на 24 та 33 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, альбумінів – на 56 % у сироватці крові курчат обох дослідних груп, а кальцію загального – на 24 та 39 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно.

Гістологічними дослідженнями встановлено, що застосування хворим на орнітобактеріоз курам-бройлерам 2 дослідної групи польодоксину (д. р. доксицикліну гіклат) впродовж 4 діб забезпечувало лише часткове відновлення мікроскопічної структури досліджуваних органів, тоді як за застосування тилмоксу 25 % (д. р. тилмікозину фосфат) курам-бройлерам 3 дослідної групи у легенях виявляли лише гіперемію, у трахеї – змін не виявляли. У селезінці курчат третьої дослідної групи спостерігали гіперплазію лімфоїдних вузликів (ознака нормалізації мікроскопічної будови), у нирках – зернисту дистрофію епітелію лише у поодиноких звивистих каналцях, у печінці – помірний набряк та гіперемію капілярів, що засвідчує активний процес одужання.

Для лікування курей-бройлерів, хворих на орнітобактеріоз, пропонуються препарати польодоксин (діюча речовина доксицикліну гіклат) виробництва INVESA та тилмокс 25 % (діюча речовина тилмікозину фосфат) виробництва AVICO, як такі, що проявляють високу біодоступність, розподіляються у високих кількостях у внутрішні органи – легені, печінку, нирки, серцевий м'яз, швидко виводяться з організму птиці та забезпечують виражену протимікробну дію на *Ornithobacterium rhinotracheale*.

За вибору препаратів у практичних умовах пропонуємо враховувати фармакокінетичні показники, згідно яких тилмікозину фосфат як у здорових, так і хворих на орнітобактеріоз курей-бройлерів проявляє високу



біодоступність, органну приналежність і у максимальній кількості розподіляється в легені (основний орган локалізації збудника орнітобактеріозу), а через 120 год (5 діб) його залишкові кількості у грудних м'язах відсутні.

Доксицикліну гіклат у максимальних кількостях розподіляється у печінку та нирки, дещо менше у легені, а залишкові кількості речовини виявляли через 120 год (5 діб, після припинення застосування) у грудних м'язах, що має значення для контролю за безпечністю курятини.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. 2005. 288с.
2. Васильев Д.А., Феоктистова Н.А., Васильевич Б.В., Батраков В.В., Меркулов А.В., Курьянова Н.Х., Постнов А.С. Биологические свойства бактерий вида *Ornithobacterium Rhinotracheale* – Возбудителей орнитобактериоза птиц. Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2012. С. 65–68.
3. Грошева В.И. Особенности комплексообразования тетрациклина с ионами редкоземельных металлов: дисс. ... канд. физ.-мат. наук: 03.00.02 – биофизика. Москва, 2006. 127 с.
4. Коцюмбас Г.І., Бліщ Г.І. Патогістологічні зміни легень за орнітобактеріозу курей-бройлерів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. 2015. 1 (2). С. 78–82.
5. Коцюмбас Г.І., Бліщ Г.І., Щербентовська О.М. Патологоанатомічні зміни у курей за орнітобактеріозу. Ветеринарна медицина. 2015. 100, С. 149–152.
6. Коцюмбас Г.І., Бліщ Г.І. Патогістологічні зміни селезінки курей-бройлерів при орнітобактеріозі. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. 2015. № 1 (2), С. 78–82.
7. Краснобаев Ю.В. Орнитобактериоз – диагностика, профилактика и лечение. URL: <https://vicgroup.ru/publ/p/vsp/ornitobakterioz---diagnostika-profilaktika-plenenie/>
8. Лыско С.Б., Задорожная М.В., Новикова С.В., Драгункина О.С. Эффективность применения препарата доксилокс от при бактериальных болезнях сельскохозяйственной птицы. Птицеводство. 2014. 11. С. 20–24.

9. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2012. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 830с.
10. Левченко В.І. Ветеринарна клінічна біохімія. За редакцією доктора ветеринарних наук, академіка УААН і канд. біол. наук, доцента В.Л. Галяса. Білоцерківський державний аграрний університет 2002. 230с.
11. Михайленко Є.О. Гематологічні та біохімічні показники крові курчат-бройлерів при введенні до їх раціону біологічно активної кормової добавки «Гумілід» з водою. Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК. 2015. 4. С. 132–135.
12. Насонов И.В., Буйко Н.В., Лизун Р.П., Волыхина В.Е., Захарик Н.В., Якубовский С.М. Методические рекомендации по гематологическим и биохимическим исследованиям у кур современных кроссов. Минск: 2014. 32с.
13. Орнитин Трипл / Ornitin Triple. URL: <http://eurovet.com.ua/ru/product/ornitin-triple-2/>
14. Пономарева С.А., Авдосьева И.К. Орнитобактериоз – серьезная проблема в птицеводстве, 2016 URL: <https://vetsintez.com/blog-headlines/publications/blogart27>
15. Польодоксин 1л INVESA. Інструкція до застосування URL: <https://33korovy.com.ua/p260085947-polodoksin-invesa.html>
16. Татарчук О. Борьба с орнитобактериозом в бройлерном птицеводстве. Ветеринария сельскохозяйственных животных. 2009. 12. С. 31–33.
17. Тилмокс 1л AVICO. Інструкція до застосування URL: [https://avico.com.ua/catalog/tilmoks\\_25](https://avico.com.ua/catalog/tilmoks_25)
18. Тишківська А.М., Духницький В.Б., Тишківський М.Я. Вплив польодоксину та тилмоксу 25 % на морфологічні та біохімічні показники крові курчат-бройлерів. Науковий вісник ветеринарної медицини. Білоцерківський національний аграрний університет. 2020. 1:154. С. 72–79.

19. Тишківська А.М., Духницький В.Б., Тишківський М.Я., Тишківська Н.В. Вплив препаратів польодоксину і тилмоксу 25 % на біохімічні показники сироватки крові курчат-бройлерів. Сучасне птахівництво. 2020. 7–8. С. 7–13. doi: <http://dx.doi.org/10.31548/poultry2020.07-08.007>
20. Тишківська А.М., Духницький В.Б., Тишківський М.Я. Надходження та розподіл доксицикліну в організмі курчат-бройлерів. Науковий вісник ветеринарної медицини. Білоцерківський національний аграрний університет. 2020. 2(160). С. 158–165. doi: [10.33245/2310-4902-2020-160-2-158-165](https://doi.org/10.33245/2310-4902-2020-160-2-158-165)
21. Тишківська А.М., Духницький В.Б., Тишківський М.Я. Морфологічні і біохімічні показники крові курчат-бройлерів, хворих на орнітобактеріоз, та за застосування польодоксину і тилмоксу 25 %. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2021. 1(165). С. 165–178. doi: [10.33245/2310-4902-2021-165-1-165-178](https://doi.org/10.33245/2310-4902-2021-165-1-165-178)
22. Чернышов А.В. Биологические свойства бактерий *ornithobacterium rhinotracheale*, выделенных на территории российской федерации. [дисертація] 2011. ФГУ «ВНИИЗЖ», 130 с.
23. Чернышов А.В., Спрыгин А.В., Ручнова О.И., Мудрак Н.С., Прунтова О.В., Дрыгин В.В. Генетическая характеристика бактерий *Ornithobacterium rhinotracheale*, выделенных на птицеводческих хозяйствах Российской Федерации. Сб. тр. VII Всерос. конф. с междунар. участием «Молекулярная диагностика». 2010. Москва, С. 191–192.
24. Abdelwhab E.M, Lüscho D., Hafeza H.M. Development of real-time polymerase chain reaction assay for detection of *Ornithobacterium rhinotracheale* in poultry. *Avian Dis.* 2013. 57(3). P. 663–666. doi: [10.1637/10517-022213-ResNoteR](https://doi.org/10.1637/10517-022213-ResNoteR).
25. Abo-El-Sooud K., Afifi N. A., Abd-El-Aty A. M. Pharmacokinetics and bioavailability of tulathromycin following intravenous, intramuscular and subcutaneous administrations in healthy rabbits. *Veterinary World.* 2012. 5(7). P. 424–428. doi: [10.5455/vetworld.2012.424-428](https://doi.org/10.5455/vetworld.2012.424-428)

26. Abu-Basha E.A, Idkaidek N.M., Al-Shunnaq A.F. Pharmacokinetics of tilmicosin. Provital powder and Pulmotil liquid AC oral formulations in chickens. *Veterinary Res Communatiry*. 2007. 31(4). P. 477–485. doi: 10.1007/s11259-006-3543-6.
27. Agwuh K.N., MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006. 58(2). P. 256–265. doi: 10.1093/jac/dkl224.
28. Akhtar M.H., ElSooud K.A., Shehata A.M., Anwar-ul-Haq. Fate and residues of C-14-chloramphenicol in laying chickens. *J Environ Sci Health B*. 1996. 31(5). P. 1061–1084. doi: 10.1080/03601239609373054.
29. Aleksandrov A., Simonson T. The tetracycline: Mg<sup>2+</sup> complex: a molecular mechanics force field. *J Comput Chem*. 2006. 27(13). P. 1517–1533. doi: 10.1002/jcc.20453.
30. Alsharif N.Z., Destache C.J., Roche V.F. Teaching medicinal chemistry to meet outcome objectives for pharmacy graduates. *American journal of pharmaceutical education*. 1999. 63(1). P. 34–40. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.586.464&rep=rep1&type=pdf>
31. Ambrose P.G., Bhavnani S.M., Rubino C.M., Louie A., Gumbo T., Forrest A. et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007. 44(1). P. 79–86. doi: 10.1086/510079.
32. Anadon A., Bringas P., Martínez- Larrañaga M.R., Diaz M.J. 1994. Bioavailability, pharmacokinetics and residues of chloramphenicol in the chicken. *J Vet Pharmacol Ther*. 1994. 17(1). P. 52–58. doi: 10.1111/j.1365-2885.1994.tb00522.x.
33. Anadón A., Gamboa F., Martínez A.M., Castellano V., Martínez M., Ares I et al. Plasma disposition and tissue depletion of chlortetracycline in the food

producing animals, chickens for fattening. *Food Chem Toxicol.* 2012. 50(8). P. 2714–2721. doi: 10.1016/j.fct.2012.05.007.

34. Anadon A., Martinez M.A., Martinez M., Rios A., Caballero V., Ares I et al. Plasma and tissue depletion of florfenicol and florfenicol-amine in chickens. *J Agric Food Chem.* 2008. 56(22). P. 11049–1156. doi: 10.1021/jf802138y.

35. Anadón A., Martínez-Larrañaga M.R., Díaz M.J., Bringas P., Fernández M.C., Fernández-Cruz M.L. Pharmacokinetics of doxycycline in broiler Chickens Fernández. *Avian Pathol.* 1994. (1). P. 79–90. doi: 10.1080/03079459408418976.

36. Anadon A., Reeve-Johnson L. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. *Res Vet Sci.* 1999. 66(3). P. 197–203. doi: 10.1053/rvsc.1998.0244.

37. Attia T., Latif A.A.E., El-Hanbally S., El-Gendy H. Disposition kinetics, in vitro plasma protein binding and tissue residues of tilmicosin in healthy and experimentally (CRD) infected broiler chickens. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2018. 7(11). P. 2201. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20184328

38. Avci T. Elmas M. Milk and blood pharmacokinetics of tylosin and tilmicosin following parenteral administrations to cows. *Scientific World Journal.* 2014:869096. doi: 10.1155/2014/869096. 6.

39. Bahrami F., Morris L., Pourgholami H. Tetracyclines: drugs with huge therapeutic potential. *Mini reviews in medicinal chemistry.* 2012. 12. P. 44–52(9).

40. Bailey C., Spielmeyer A., Hamscher G., Schüttrumpf H., Frings R.M. The veterinary antibiotic journey: comparing the behaviour of sulfadiazine, sulfamethazine, sulfamethoxazole and tetracycline in cow excrement and two soils. *Journal of soils and sediments.* 2016. 16. P. 1690–1704. doi: 10.1007/s11368-016-1370-0

41. Bambeke V.F., Tulkens P. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International journal of antimicrobial agents.* 2001. 18(1). P. 17–23. doi: 10.1016/S0924–8579(01)00406-X

42. Banani M., Hablolvarid M., Momayez R., Nouri A., Ghodsian N., Ashtari A et al. Isolation of *Ornithobacterium rhinotracheale* from the brains of commercial broiler breeder chickens with meningitis and encephalitis. *Archives of Razi Institute*. 2015. 70(3). P. 203-209.
43. Barbosa E.V., Cardoso C.V., Silva R., Cerqueira A., Liberal M., Castro H. *Ornithobacterium rhinotracheale*: An update review about an emerging poultry pathogen. *Veterinary science*. 2019. 7(1). P. 1–13. doi: 10.3390/vetsci7010003.
44. Barrett J. Population pharmacokinetics, pharmacokinetics in drug discovery and development. 1st ed. Boca Raton: Bioscience. 2002. 440 p. doi: 10.1201/9781420010084.
45. Beaudet J.A. Global Transcriptional analysis of the chicken tracheal response to virulent and attenuated vaccine strains of *Mycoplasma Gallisepticum* [dissertation]. Connecticut: University of Connecticut. 2017. 161 p. <https://opencommons.uconn.edu/dissertations>.
46. Benchaoui H.A., Nowakowski M., Sherington J., Rowan T.G., Sunderland S.J. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 27(4). P. 203–210. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00586.x.
47. BinHoa Y., Pauzi M., Puziah Z., Latifb A., Saaric N. Occurrence of veterinary antibiotics and progesterone in broiler manure and agricultural soil in Malaysia. *The Science of the total environment*. 2014. P. 261–267.
48. Bishop Y. *The Veterinary Formulary*, 5th ed. 2001. Pharmaceutical Press, London. 692 p.
49. Borghi A., Palma M.S. Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. 2014. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(1). P.25–40 doi: 10.1590/S1984-82502011000100003
50. Botsoglou N.A. Fletouris D.J. *Drug residues in food*. Marcel Dekker, Inc., New York. 2001. 1194p.

51. Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H. Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens. *Vet Rec.* 1997. 12. 141(2). P. 37–40. doi: 10.1136/vr.141.2.37.
52. Brown S.A., Riviere J.E., Coppoc G.L., Hinsman E.J., Carlton W.W., Steckel R.R. Single intravenous and multiple intramuscular dose pharmacokinetics and tissue residue profile of gentamicin in sheep. *Am J Vet Res.* 1985. 46(1). P. 69–74.
53. Burdett V. Purification and characterization of Tet (M), a protein that renders ribosomes resistant to tetracycline. *J Biol Chem.* 1991. 15. 266(5). P. 2872–2877.
54. Caprio R.D., Lembo S., Costanzo L.D. Balato A., Monfrecola G. Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. *Mediators Inflamm.* 2015. 329418. doi: 10.1155/2015/329418
55. Carceles C.M., Vicente M.S., Escudero E. Pharmacokinetics of amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and intramuscular administration to turkeys and chickens. *Avian Pathol.* 1995. (4). P. 643–652. doi: 10.1080/03079459508419104.
56. Castanon J.I.R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science.* 2007. 86(11). P. 2466–2471. doi: 10.3382/ps.2007-00249.
57. Castro L.J., Sahagu A.M., Diez M.J. Pharmacokinetics of doxycycline in sheep after intravenous and oral administration. *Vet J.* 2009. 180(3). P. 389–395. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.02.001.
58. Cauwerts K., De Herdt P., Haesebrouck F., Vervloesem J., Ducatelle R. The effect of *Ornithobacterium rhinotracheale* vaccination of broiler breeder chickens on the performance of their progeny. *Avian Pathol.* 2002. 31(6). P. 619–624. doi: 10.1080/0307945021000024535.
59. Cazer C.L., Volkova V.V., Gröhn Y.T. Use of pharmacokinetic modeling to assess antimicrobial pressure on enteric bacteria of beef cattle fed



chlortetracycline for growth promotion, disease control, or treatment. *Foodborne Pathog Dis.* 2014. 11(5). P. 403–411. doi: 10.1089/fpd.2013.1677.

60. Charifson P.S., Walters W.P. Acidic and basic drugs in medicinal chemistry: a perspective. *J Med Chem.* 2014. 57(23). P. 9701–9717. <https://doi.org/10.1021/jm501000a>.

61. Chansiripornchai N., Molecular interaction of *Ornithobacterium rhinotracheale* with eukaryotic cells. 2004. Ph.D Thesis, Utrecht University. The Netherlands.

62. Chin R.P., van Empel P.C.M., and Hafez H.M., *Ornithobacterium rhinotracheale* infection, In: Saif Y.M, Fadly A.M., Glisson J.R., McDougald L.R., Nolan L.K., and Swayne D.E. (eds.). *Diseases of poultry*. 2008. 12th ed., Blackwell Publishing Ltd. Oxford, United Kingdom. P.765–774

63. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001. 65. P. 232–260. doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.

64. Chopra I., Hawkey P.M., Hinton M. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *J Antimicrob Chemother.* 1992. 29(3). P. 245–277. doi: 10.1093/jac/29.3.245.

65. Choudhary S, Kishore N. 2012. Unraveling the energetics and mode of the recognition of antibiotics tetracycline and rolitetracycline by bovine serum albumin. *Chem Biol Drug Des.* 2012 Nov; 80(5). P. 693–705. doi: 10.1111/cbdd.12009.

66. Churria C.D.G., Machuca M.A., Vigo G.B., Petruccelli M.A. *Ornithobacterium rhinotracheale* Infection in Poultry: an Updated Review. *International Journal of Molecular Zoology.* 2012. 2(3). P. 23–38 doi:10.5376/ijmz.2012.02.0003.

67. Constable P.D., Morin D.E. Treatment of clinical mastitis using antimicrobial susceptibility profiles for treatment decisions. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2003.19(1). P. 139–155. doi: 10.1016/s0749-0720(02)00068-3.

68. Craig W.A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clinical Infection Disease*. 1998. 26:1. P. 1–12. doi: 10.1086/516284
69. Cramariuc O., Rog T., Javanainen M., Monticelli L., Polishchuk A.V., Vattulainen I. Mechanism for translocation of fluoroquinolones across lipid membranes. *Biochim Biophys Acta*. 2012. 1818(11). P. 2563–2571. doi: 10.1016/j.bbamem.2012.05.027.
70. Croubels S., Baert K., De Busser J. Residue study of doxycycline and 4-epidoxycycline in pigs medicated via drinking water. *The Analyst*. 1998. 123(12). P.2733–2736. doi: 10.1039/a804936j.
71. Creemer L., Beier R., Kjehl D. Facile synthesis of tilmicosin and tylosin related haptens for use as protein conjugates. *The journal of antibiotics*. Vol. 56(5). P. 481–487. doi:10.7164/antibiotics.56.481
72. Cunha B.A., Domenico P., Cunha C.B. Pharmacodynamics of doxycycline. *Clin Microbiol Infect*. 2000. 6(5). P. 270–273. doi: 10.1046/j.1469-0691.2000.00058-2.x.
73. Daghrir R., Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review. *Environmental Chemistry Letters*. March 2013. 11(3). P. 209–227. doi: 10.1007/s10311-013-0404-8
74. Davis J.L., Salmon J.H., Papich M.G. Pharmacokinetics and tissue distribution of doxycycline after oral administration of single and multiple doses in horses. *Am J Vet Res*. 2006. 67(2). P. 310–316. doi: 10.2460/ajvr.67.2.310.
75. Dalm D., Palm G.J., Aleksandrov A., Simonson T., Hinrichs W., Aleksandrov A. Nonantibiotic properties of Tetracyclines: Structural Basis for Inhibition of Secretory Phospholipase A2. *J Mol Biol*. 2010. 398(1). 83–96. doi: 10.1016/j.jmb.2010.02.049.
76. Decundo J.M., Diéguez S.N., Martínez G., Romanelli A., Paggi M.B.F, Gaudio D.S.P. Impact of water hardness on oxytetracycline oral bioavailability in fed

and fasted piglets. *Veterinary medicine and science*. 2019. 5(4). P. 517–525. doi: 10.1002/vms3.185.

77. De Herdt P., Broeckx M., Vankeirsbilck W., Van Den Abeele G., Van Gorp S. Improved broiler performance associated with *Ornithobacterium Rhinotracheale* vaccination in breeders. *Avian Dis*. 2012 Jun. 56 (2). P. 365–368. doi:.org/10.1637/9903-082311-Reg.1

78. Devriese L.A., De Herdt P., Haesebrouck F. Antibiotic sensitivity and resistance in *Ornithobacterium rhinotracheale* strains from Belgian broiler chickens. *Avian Pathol*. 2001 Jun. 30(3). P. 197–200. doi: 10.1080/03079450120054596.

79. Diebold G and Eidelsburger U. Acidification of diets as an alternative to antibiotic growth promoters. Publ., Wageningen, the Netherlands. 2006. P. 311–327.

80. Dinev T.G. Comparison of the pharmacokinetics of five aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics using allometric analysis in mammal and bird species. *Res Vet Sci*. 2008. 84(1). P. 107–118. doi: 10.1016/j.rvsc.2007.04.008.

81. Dolin S. J. «Drugs and pharmacology» in *Total Intravenous Anesthesia*, Butterworth Heinemann, Oxford. 2000. P. 13–35.

82. Donsbough AL, Powell S, Waguespack A, Bidner TD, Southern LL. Uric acid, urea, and ammonia concentrations in serum and uric acid concentration in excreta as indicators of amino acid utilization in diets for broilers. *Poult Sci*. 2010. 89(2). P. 287–294. doi: 10.3382/ps.2009-00401.

83. Dorman G., Cseh S., Hajdu I., Barna L., Kónya D., Kupai K. Matrix metalloproteinase inhibitors: a critical appraisal of design principles and proposed therapeutic utility. *Drugs*. 2010. 70(8). P. 949–964. doi: 10.2165/11318390-000000000-00000.

84. Dorrestein G.M., Vangogh H., Rinzema J.D. Pharmacokinetic aspects of penicillins, aminoglycosides and chloramphenicol in birds compared to mammals – a review. *Vet Q*. 1984. 6(4). P. 216–224. doi: 10.1080/01652176.1984.9693939.

85. Dowling P.M., Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. Miscellaneous antimicrobials: Ionophores, nitrofurans,

nitroimidazoles, rifamycins, oxazolidones, and others. In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Blackwell Publishing. 2006. P. 285–300.

86. Dufoue-Zavala L., Swayne D.E., Glisson J.R. *A Laboratory Manual for the Isolation, Identification and Characterization of Avian Pathogens*, 5th ed. American Association of Avian Pathologists: Madison, Wisconsin, United States 2008. 400 p.

87. Duijkeren E.V., Schwarz C., Bouchard D., Catry B., Pomba C., Baptiste K.E. et al. The use of aminoglycosides in animals within the EU: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2019. 1. 74(9). P. 2480–2496. doi:10.1093/jac/dkz161.

88. Eagle H., Fleischman R., Musselman A.D. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci and *Treponema pallidum*. *J Bacteriol.* 1950. 59(5). 625–643. doi: 10.1128/jb.59.5.625-643.1950.

89. Eagle H., Fleischman R., Musselman A.D. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin; importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am J Med.* 1950. 9(3). P. 280–299. doi: 10.1016/0002-9343(50)90425-6.

90. Eagle H., Fleischman R., Levy M. «Continuous» vs. «discontinuous» therapy with penicillin: the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med.* 1953. 248(12). 481–488. doi: 10.1056/NEJM195303192481201.

91. Elazab S.T., Elshater N.S., Hashem Y.H., Park S.C., Hsu W.H. Pharmacokinetics, tissue residues, and ex vivo pharmacodynamics of tylosin against *Mycoplasma anatis* in ducks. *J Vet Pharmacol Ther.* 2020. 43(1). P. 57–66. doi: 10.1111/jvp.12819.

92. Elbadawy M., Aboubakr M., Abugomaa A. Pharmacokinetics of tylvalosin in broiler turkeys (*Meleagris Gallopavo*) after single intravenous and oral administration. *Front Vet Sci.* 2019. 6:355. doi: 10.3389/fvets.2019.00355.

93. El-Gendi A.Y., Atef M., Amer A.M. Pharmacokinetic tissue distribution of doxycycline in broiler chickens pretreated with either: diclazuril or halofuginon. *Food Chemical Toxicology*. 2010. 48(11). P. 3209–3214.
94. El-Ela F.I., El-Banna H.A., El-Deen M.B., El-Gendy A.A., Tohamy M.A. Pharmacokinetics of Tylvalosin alone or in combination with Vitamin E in broiler chickens. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016. 5(6). P. 2337–2350. doi: 10.20959/wjpps20166-7062
95. Elkomy A., Eltanany N., Aboubakr M., Mohamed Z.R., Elbadawy M. Pharmacokinetics and tissue residues of tilmicosin in normal and experimentally mycoplasma gallisepticum-infected broiler chickens. *Benha Veterinary Medical Journal*. 2018. 34(3). P. 188–205. doi: 10.21608/bvmj.2018.44745
96. Ellakany H.F., Elbestawy A.R., Abd-Elhamid H.S., Gado H.F., Nassar A., Abdel-Latif M. et al. Effect of experimental *Ornithobacterium rhinotracheale* infection along with live infectious bronchitis vaccination in broiler chickens. *Poultry Science*. 2019. 1. 98(1). 105–111. doi: 10.3382/ps/pey324.
97. Elsayed M., Elkomy A., Elham Mobarez A., Afify A.E. Pharmacokinetics of tilmicosin in healthy and vaccinated lactating goats and its effects on humoral immune response in vaccinated lactating goats. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016. 5(6). 2337–2350. doi: 10.20959/wjpps20166-7062
98. Elsayed M., Elkomy A., Aboubakr M., and Morad M. Tissue residues, hematological and biochemical effects of tilmicosin in broiler chicken. *Veterinary Medicine International*. 2014. 502872. doi: 10.1155/2014/502872.
99. Espinosa I., Colas M., Vichi J., Báez M., Martínez S. Isolation and identification of *Ornithobacterium Rhinotracheale* from laying hens in farms of la habana province. *The Journal Salud Animal*. 2011. 33. P. 38–43.
100. Evans T., Chapple N. The animal health market. *Nat Rev Drug Discov*. 2002. 1(12). P. 937–938. doi: 10.1038/nrd975
101. Freeman K., Southwood L., Lane J., Lindborg S., Aceto H. Post operative infection, pyrexia and perioperative antimicrobial drug use in surgical colic

patients. *Equine Vet J.* 2012. 44(4). P. 476–481. doi: /10.1111/j.2042–3306.2011.00515.x

102. Faverio P., Bini F., Vaghi A., Pesci A. Long-term macrolides in diffuse interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2017. 6. 26(146):170082. doi: 10.1183/16000617.0082-2017.

103. Filazi A., Sireli U.T., Cadirci O. Residues of gentamicin in eggs following medication of laying hens. *Br Poult Sci.* 2005. 46(5). 580–583. doi: 10.1080/00071660500273243.

104. Frazier D.L., Jones M.P., Orosz S.E. Pharmacokinetic considerations of the renal system in birds: part II. Review of drugs excreted by renal pathways. *J Avian Med Surg.* 1995. 9:2. P. 104–121.

105. Fricke J.A., Clark C.R., Boison J.O., Chirino-Trejo M., Inglis T.E.S., Dowling P.M. Pharmacokinetics and tissue depletion of tilmicosin in turkeys. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008. 31(6). P. 591–594. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00985.x.

106. Gajda A., Posyniak A., Tomczyk G. LC–MS/MS analysis of doxycycline residues in chicken tissues after oral administration. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy.* 2014. 58(4). P. 573–579. doi: 10.2478/bvip-2014-0089

107. Garcia-Martinez E., Sanz-Blasco M., Karachitos S., Bandez M.J., Fernandez-Gomez F.J., Perez-Alvarez S. Mitochondria and calcium flux as targets of neuroprotection caused by minocycline in cerebellar granule cells. *Biochem Pharmacol.* 2010. 15. 79(2). P. 239–250. doi: 10.1016/j.bcp.2009.07.028.

108. Gavrilović P., Gavrilović A., Vidanović D., Parunović J., Jovanović M. Comparative pathomorphological, bacteriological and serological examination of broiler breeders and pheasants experimentally infected with *Ornithobacterium rhinotracheale*. *Avian Pathology.* 2016. 45(5). P. 513–519. doi.org/10.1080/03079457.2016.1168514.

109. Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. Macrolides, azalides, and ketolides. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine.* 5th

ed. Wiley-Blackwell Publishing, Malden. 2006. P. 191–206. doi: 10.1002/9781118675014.ch13

110. Gieschke R., Serafin D. Pharmacologic modeling. Development of Innovative Drugs via Modeling with MATLAB: A practical guide. Publisher: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. P. 87–141. doi: 10.1007/978-3-642-39765-3

111. Goudah A., El-Sooud K.A., El-Aty A.M.A. Pharmacokinetics and tissue residue profiles of erythromycin in broiler chickens after different routes of administration. Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2004. 111(4). P. 162–165.

112. Greenwald R.A. Treatment of destructive arthritic disorders with MMP inhibitors. Potential role of tetracyclines. Ann N Y Acad Sci. 1994. 732. P. 181–198. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb24734.x.

113. Grewal T.K.S., Majeed S., Sharma S. Therapeutic implications of nano-encapsulated rifabutin, azithromycin & ethambutol against experimental Mycobacterium avium infection in mice. Indian J Med Res. 2018. 147(6). P. 594–602. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_2004\_15.

114. Hafez H.M., Lierz M. Ornithobacterium rhinotracheale in nestling falcons. Avian Dis. 2010. 54(1). P. 161–163. doi: 10.1637/9008-080309-Case.1.

115. Hajurka J., Nagy J., Popelka P., Cabadaj R., Hura V. Tetracycline concentration in blood and milk of cows following intrauterine treatment of acute or sub acute/chronic endometritis. Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy. 2003. 47(2). P. 435–447.

116. Hauck R., Chin R.P., Shivaprasad H.L. Retrospective Study on the Isolation of Ornithobacterium rhinotracheale from Chickens and Turkeys in Central California: 294 cases (2000–12). Avian Dis. 2015. 59(1). P. 130–137. doi: 10.1637/10935-091114-regr.

117. Hô N.M., Ha B.X., Le T., Thu L.T., Le H. Determination of the Administration Routes, Doses and Appropriate Age to Vaccinate With Ornitin Triple

Vaccine For Cross-breed Colored Broilers in Vietnam. 2019. CC BY-NC 4.0. doi: 10.30564/vsr.v1i2.1190

118. Hochhaus G., Barrett J.S., Derendorf H. Evolution of Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Dynamic Correlations during the 20th Century. *J Clin Pharmacol*. 2013. 40(9). P. 908–917. doi: 10.1177/00912700022009648.

119. Holmes N.E., Charles P.G.P. Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2009. P. 65–68. doi: 10.4137/CMT.S2035

120. Houdeshell J.W., Lamendola J.F., McCracken J.S. Clinical pharmacology of aminoglycosides. Part 2. *Mod Vet Pract*. 1982. 63(9). P. 707–710.

121. Ho Y.B., Zakaria M.P., Latif P.A., Saari N. Occurrence of veterinary antibiotics and progesterone in broiler manure and agricultural soil in Malaysia. *Sci Total Environ*. 2014. 1; 488–489. 261–267. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.04.109.

122. Horie M., Takegami H., Toya K., Nakazawa H. Determination of macrolide antibiotics in meat and fish by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 2003. 44(3). 150–154. doi: <https://www.doi.org/10.3358/shokueishi.44.150>.

123. Hinz K.H., Blome C., Ryll M. Acute exudative pneumonia and airsacculitis associated with *Ornithobacterium rhinotracheale* in turkeys. *Vet Rec*. 1994. 135(10). P. 233–244. doi: 10.1136/vr.135.10.233.

124. Hunter R.P., Lynch M.J., Ericson J.F., Millas W.J., Fletcher A.M., Ryan N.I. Pharmacokinetics, oral bioavailability and tissue distribution of azithromycin in cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 1995. 18(1). 38–46. doi: 10.1111/j.1365-2885.1995.tb00549.x.

125. Ianaro A., Ialenti A., Maffia P., Sautebin L., Rombola L., Carnuccio R. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000. 292(1). P. 156–63.



126. Ismail M.M., El-Kattan Y.A. Disposition kinetics of doxycycline in chickens 415 naturally infected with *Mycoplasma gallisepticum*. *Br Poult Sci*. 2004. 45(4). P. 550–556. doi: 10.1080/00071660400001058.
127. Ji L.-W., Dong L.-L., Ji H., Feng X.-W., Li D., Ding R.-L. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tylosin tartrate and tylosin phosphate after a single oral and i.v. administration in chickens. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014. 37(3). P.312–315. doi: 10.1111/jvp.12092.
128. Joshi N., Debra Q. Doxycycline Revisited. *Jama Internal Medicine*. *Arch Intern Med*. 1997. 157(13). P.1421-1428.
129. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010. 23(3). P. 590–615. doi: 10.1128/CMR.00078-09.
130. Kapakin K., Sahin M., Büyük F., Kapakin S., Gursan N., Saglam Y.S. Respiratory tract infection induced experimentally by *Ornithobacterium rhinotracheale* in quails: Effects on heat shock proteins and apoptosis. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 2013. 164(3). P. 132–140.
131. Keles O., Bakirel T., Sener S. Baktir G., Dağoğlu G., Özkan O. Pharmacokinetics and tissue levels of tilmicosin in fowls. *Tur J Vete Ani Sci*. 2001. 25. P. 629–634.
132. Kilic A., Timurkaan N., Ertaş H.B., Fethi Y. Pathological examination and bacterial re-isolation by culture and PCR of experimental *Ornithobacterium rhinotracheale* infection in broiler chickens. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 2009. 160(3). P. 140–144
133. Kitagawa T., Gotoh Y., Uchihara K., Kohri Y., Kinoue T., Fujiwara K. Sensitive enzyme-immunoassay of cephalixin residues in milk, hen tissues, and eggs. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*. 71. P. 915–920.
134. Klein N.C., Cunha B.A. Tetracyclines. *The Medical Clinics of North America*. 1995. 79(4). P. 789–801

135. Kobuchi S., Fujita A., Kato A., Kobayashi H., Ito Y., Sakaeda T. Pharmacokinetics and lung distribution of macrolide antibiotics in sepsis model rats. *Xenobiotica*. 2020. 50(5). P. 552–558. doi: 10.1080/00498254.2019.1654633.
136. Königsson K., Gustafsson H., Gunnarsson A., Kindah H. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domest Anim*. 2001. 36(5). 247–256. doi: 10.1046/j.1439-0531.2001.00289.x.
137. Kosugi Y., Yamamoto S., Sano N., Furuta A., Igari T., Fujioka Y. et al. Evaluation of Acid Tolerance of Drugs Using Rats and Dogs Controlled for Gastric Acid Secretion. *J Pharm Sci*. 2015. 104(9). 2887–2893. doi: 10.1002/jps.24401.
138. Kowalski C., Roliński Z., Zań R., Wawron W. Pharmacokinetics of tylosin in broiler chickens. *Pol J. Vet Sci*. 2002. 5(3). P. 127–130.
139. Kramer P.A., Chapron D.J., Benson J., Mercik S.A., Kramer P.A., Chapron D.J., Benson J. Tetracycline absorption in elderly patients with achlorhydria. *Clin Pharmacol Ther*. 1978. 23(4). 467–472. doi: 10.1002/cpt1978234467.
140. Kuang Y., Jia H., Miyanaga K., Tanji Y. Effect of milk on antibacterial activity of tetracycline against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009. 84(1).135–142. doi: 10.1007/s00253-009-2008-6.
141. Kwon Y. Handbook of essential pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and drug metabolism for industrial scientists. Kluwer Academic Publishers, Springer, Boston. 2002. 291 p. doi: org/10.1007/b112416
142. Lalonde R.L., Kowalski K.G., Hutmacher M., Ewy W., Nichols D.J., Milligan P.A. Modelbased drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2007. 82(1). 21–32. doi: 10.1038/sj.clpt.6100235.
143. Li B., Zhou X.-Z., Niu J.R., Wei X.-J., Li J.-Y., Yang Y.-J. Efficacy and safety of ban huang oral liquid for treating bovine respiratory diseases. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2017. 13. 14(2). P. 47–59. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.6.

144. Li J.C. Studies on Stability of Tilmicosin Solution and Pharmacokinetics of Tilmicosin in Broiler Chicken. Master's thesis, China Agricultural University. Basic Veterinary Science. 2003.

145. Limbert M., Isert D., Klesel N., Markus A., Seeger K., Seibert G. et al. Antibacterial activities in vitro and in vivo and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111 V), a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991. 35(1). 14–19. doi: 10.1128/AAC.35.1.14.

146. Nagata T., Mukae H., Kadota J., Hayashi T., Fujii T., Kuroki M. et al. Effect of Erythromycin on Chronic Respiratory Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa* with Biofilm Formation in an Experimental Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004. 48(6). 2251–2259. doi: 10.1128/AAC.48.6.2251-2259.2004.

147. Nielsen E.I., Cars O., Friberg L.E. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PK/PD model: a step toward modelbased dose optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011. 55(10). P. 4619–4630. doi: 10.1128/AAC.00182-11

148. Nowakowski M.A., Inskeep P.B., Risk J.E., Skogerboe T.L., Benchaoui HA, Meinert TR. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Vet Ther.* Spring 2004. 5(1). P. 60–74.

149. Nume S., Hauck R., Hafez H.M. Detection and typing of *Ornithobacterium rhinotracheale* from German poultry flocks. *Avian Dis.* 2012. 56(4). 654–658.

150. Maaland M.G., Papich M.G., Turnidge J., Guardabassi L. Pharmacodynamics of Doxycycline and Tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: Proposal of Canine-Specific Breakpoints for Doxycycline. *J Clin Microbiol.* 2013. 51(11). P. 3547–3554. doi: 10.1128/JCM.01498-13.

151. Malik Y.S., Olsen K., Kumar K., and Goyal S.M. In vitro antibiotic resistance profiles of *Ornithobacterium rhinotracheale* strains isolated from

Minnesota turkeys during 1996–2002. *Avian Dis.* 2003. 47. 588–593  
<http://dx.doi.org/10.1637/6086> PMID:14562885

152. Marien M., Nauwynck H., Duchateau L., Martel A., Chiers K., Devriese L., Froyman R. Comparison of the efficacy of four antimicrobial treatment schemes against experimental *Ornithobacterium rhinotracheale* infection in turkey poultts pre-infected with avian pneumovirus. *Avian Pathol.* 2006. 35(3). 230–237. doi: 10.1080/03079450600711052.

153. Martinez M., Modric S. Patient variation in veterinary medicine: part II. Influence of physiological variables. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011. 34(3). P. 209–223. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01249.x.

154. Mayahi M., Gharibi D., Ghadimipour R., Talazadeh F. Isolation, identification and antimicrobial sensitivity of *Ornithobacterium rhinotracheale* in broilers chicken flocks of Khuzestan, Iran. *Vet Res Forum.* Fall 2016. 7(4). P. 341–346.

155. Mazzei T. Chemistry and mode of action of macrolides. *J Antimicrob Chemother.* 1993. 31 Suppl. P.1–9. doi: 10.1093/jac/31.suppl\_c.1.

156. McClary D.G., Loneragan G.H., Shryock T.R., Carter B.L., Guthrie C.A., Corbin M.J. Relationship of in vitro minimum inhibitory concentrations of tilmicosin against *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* and in vivo tilmicosin treatment outcome among calves with signs of bovine respiratory disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2011. 239(1). P. 129–135. doi: 10.2460/javma.239.1.129.

157. McCracken R.J., Spence D.E., Floyd S.D., Kennedy D.G. Evaluation of the residues of furazolidone and its metabolite, 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), in eggs. *Food Addit Contam.* 2001. 18(11). P. 954–959. doi: 10.1080/02652030110050375.

158. Mestorino N., Zeinsteger P., Buchamer A., Buldain D., Aliverti F., Marchetti M.L. et al. Tissue depletion of doxycycline after its oral administration in food producing chicken for fattening. Project: Pharmacokinetic/pharmacodynamic

strategies to optimize antimicrobial efficacy in veterinary medicine with impact on Public Health II. 2018. doi: 10.15406/ijawb.2018.03.00095

159. Mileva R., Milanova A. Doxycycline pharmacokinetics in mammalian species of veterinary interest – an overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. Online first. P. 3–20. doi: 10.15547/bjvm.2321

160. Mitsuya Y., Kawai S., Kobayashi H. Influence of macrolides on guanosine diphospho-d-mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J Infect Chemother*. 2000. 6(1). P. 45–50. doi: 10.1007/s101560050049.

161. Morales-Erasto V., Falconi-Agapito F., Luna-Galaz G.A., Saravia L., Montalvan-Avalos A., Soriano-Vargas E. Coinfection of *Avibacterium paragallinarum* and *Ornithobacterium rhinotracheale* in Chickens from Peru. *Avian Dis*. 2016. 60(1). P. 75–78. doi: 10.1637/11265-082015-ResNote.1.

162. Mzyk D.A., Bublitz C.M., Hobgood G.D., Martinez M.N., Smith G.W, Baynes R.E. et al. Effect of age on the pharmacokinetics and distribution of tulathromycin in interstitial and pulmonary epithelial lining fluid in healthy calves. *Am J Vet Res*. 2018. 79(11). P. 1193–1203. doi: 10.2460/ajvr.79.11.1193.9(11):1193–1203.

163. Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol*. 2010. 11(5). P. 327–341. doi: 10.2165/11319280-000000000-00000.

164. Papich M.G., Riviere J.E. Chloramphenicols and derivatives, macrolides, lincosamides, and miscellaneous antimicrobials. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edn. Ed. Adams, H.R., Iowa State University Press, Ames, IA. 2001. 868–917.

165. Papich M.G. *Saunders handbook of veterinary drugs* 3rd ed. Elsevier-Saunders, St. Louis. 2010. 869 p.

166. Papich M.G., Fortier L.A., Mark G. Doxycycline concentration over time after storage in a compounded veterinary preparation. *J Am Vet Med Assoc*. 2013. 15. 242(12). P. 1674–1678. doi: 10.2460/javma.242.12.1674.

167. Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. Beta-lactam antibiotics: penam penicillins. In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Eds Giguere. Blackwell Publishing, Ames, IA. 2006. P. 121–137. doi:10.1002/9781118675014.ch8
168. Perret L.J., Tait C.P. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *The Australasian journal of dermatology*. 2014. 55(2). P. 111–118. doi: 10.1111/ajd.12075.
169. Peeters L., Croubels S., Rasschaert G., Imberechts H., Daeseleire E., Dewulf J. Effect of residual doxycycline concentrations on resistance selection and transfer in porcine commensal *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018. 51(1). P. 123–127. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.04.018.
170. Prokić V.S., Davidov I., Belić B., Novakov N., Aleksić J., Lakić I. Morphometric Parameters of erythrocytes in juvenile mandarin ducks *Aix galericulata*. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 2019. 21(2). CC BY 4.0. doi: 10.1590/1806-9061-2018-0972.
171. Raghuram T.C., Krishnaswamy K. Pharmacokinetics and plasma steady state levels of doxycycline in undernutrition. *Br J Clin Pharmacol*. 1982 Dec. 14(6). P. 785–789. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb02037.x.
172. Rajaian H., Mohammadi E. Pharmacokinetics of tetracycline hydrochloride in fat-tailed sheep. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2007. 8(2). P. 19–24.
173. Riond J.L., Tyczkowska K., Riviere J.E., Riviere J.E. Pharmacokinetics and metabolic inertness of doxycycline in calves with mature or immature rumen function. *Am J Vet Res*. 1989. 50(8). P. 1329–1333.
174. Ritchie D.J., Garavaglia-Wilson A. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant acinetobacter infections. *Clin Infect Dis*. 2014. 1. 59 Suppl 6. P. 374–380. doi: 10.1093/cid/ciu613.

175. Roberts G., Capell H.A. The Frequency and Distribution of Minocycline Induced Hyperpigmentation in a Rheumatoid Arthritis Population. *J Rheumatol.* 2006. 33(7). P.1254–1257. Epub 2006 Jun 1.

176. Roche V.F. Improving pharmacy students' understanding and long-term retention of acid-base chemistry. *Am J Pharm Educ.* 2007. 15. 71(6). 122p. doi: 10.5688/aj7106122

177. Rodrigues C.A., Hussni C.A., Nascimento E.S., Esteban C., Perri S.H.V. Pharmacokinetics of tetracycline in plasma, synovial fluid and milk using single intravenous and single intravenous regional doses in dairy cattle with papillomatous digital dermatitis. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010. 33(4). 363–370. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01138.x.

178. Romvary A., Kovacsics L.A., Ferenc S. Aprimycin drug residuum in eggs. *Magyar Allatorvosok Lapja.* 1991. 46. P. 611–614.

179. Rosa-Ramos M.D., Rodríguez-Cruz M., López-Villegas E.O., Castro-Escarpulli G., Guerra-Infante F.M. Conditions that induce biofilm production by *Ornithobacterium rhinotracheale*. *Avian Pathol.* 2015. 44(5). 366–369. doi: 10.1080/03079457.2015.1059923.

180. Roudaut B., Moretain J.P. & Boisseau, J. Residues of ampicillin in eggs after oral and parenteral administration. *Recueil de médecine vétérinaire.* 1987. 163(1). P. 43–47.

181. Roudaut B. Residues of aminoglycoside antibiotics in eggs after medication of laying hens. *British poultry science.* 1988. 30(2). P. 265-71. doi:.org/10.1080/00071668908417147

182. Rule R., Quiroga G.H., Rubio M., Buschiazzo H.O., Buschiazzo P.M. The pharmacokinetics of ceftazidime in lactating and non-lactating cows. *Vet Res Commun.* 1996. 20(6). P. 543–550. doi: 10.1007/BF00396297.

183. Ryll M., Hinz K.H., Salisch H., Kruse W. Pathogenicity of *Ornithobacterium rhinotracheale* for turkey poults under experimental conditions. *Vet Rec.* 1996. 6. 139(1). 19p. doi: 10.1136/vr.139.1.19.

184. Sae-Lim V., Wang C.Y., Choi G.W., Trope M.. The effect of systemic tetracycline on resorption of dried replanted dogs' teeth. *Endod Dent Traumatol.* 2007. 14(3). P. 127–132. doi: 10.1111/j.1600-9657.1998.tb00825.x.
185. Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W. Is This Patient Allergic to Penicillin? An Evidence-Based Analysis of the Likelihood of Penicillin Allergy. *The Rational Clinical Examination.* 2001. 285(19). P. 2498–2505. doi:10.1001/jama.285.19.2498/
186. Sakamoto H., Hatano K., Higashi Y., Mine Y., Nakamoto S., Tawara S., Kamimura T., Matsumoto F., Kuwahara S. Animal pharmacokinetics of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot (Tokyo).* 1993. 46(1). P. 120–130. doi: 10.7164/antibiotics.46.120.
187. Sampieri F., William K., Kenneth H. William. Tetracycline therapy of *Lawsonia intracellularis* enteropathy in foals. *Equine Vet J.* 2006. 38(1). P. 89–92. doi: 10.2746/042516406775374270.
188. Saxén L., Kaitila I. The effect and mode of action of tetracycline on bone development in vitro. *Drugs and Fetal Development.* 27. P. 205–218. doi: 10.1007/978-1-4684-3219-0\_16
189. Schnabel L.V., Papich M.G., Watts A.E., Fortier L.A. Orally administered doxycycline accumulates in synovial fluid compared to plasma. *Equine Vet J.* 2010. 42(3). P. 208–212. doi: 10.2746/042516409X478514.
190. Schuijffel D.F., van Empel P.C.M., Pennings A.M.M.A., van Putten J.P.M., Nuijten P.J.M. Successful selection of cross-protective vaccine candidates for *Ornithobacterium rhinotracheale* infection. *Infect Immun.* 2005. 73(10). P. 6812–21. doi: 10.1128/IAI.73.10.6812-6821.2005.
191. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A., Lourie R., Chen A.C., Brain B et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. The BLESS Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2013. 309(12). P. 1260–1267. doi:10.1001/jama.2013.2290



192. Sedlmayr T., Peters F., Raasch W., Kees F. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993. 53(7). P. 488–491. doi: 10.1055/s-2007-1022919.
193. Simoyi M.F., Van Dyke K., Klandorf H. Manipulation of plasma uric acid in broiler chicks and its effect on leukocyte oxidative activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002. 282(3). P. 791–796. doi: 10.1152/ajpregu.00437.2001.
194. Stachel C., Bock C., Hamann F., Gowik P. Residues of several nitrofurans in egg. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2006. 29 (1). P. 143–145.
195. Stoelting R.K. *Pharmacology & Physiology in Anesthesia Practice.* 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 822 p. doi:10.1097/00000542-199908000-00065
196. Smith K., Leyden J. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther.* 2005. 27(9). P. 1329–1342. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.09.005
197. Szabó R., Wehmann E., Makrai L., Nemes C., Gyuris É., Thuma Á., Magyar T. Characterization of *Ornithobacterium rhinotracheale* field isolates from Hungary. *Avian Pathology.* 2017. 46(5). P. 506–514. doi: 10.1080/03079457.2017.1321104.
198. Szabó R., Wehmann E., Magyar T. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella Avium* and *Ornithobacterium Rhinotracheale* strains from wild and domesticated birds in Hungary. *Acta Vet Hung.* 2015. 63(4). P. 413–424. doi: 10.1556/004.2015.039.
199. Pan Q., Liu A., Zhang F., Ling Y., Ou C., Hou N., He C. Co-infection of broilers with *Ornithobacterium rhinotracheale* and H9N2 avian influenza virus. *BMC Vet Res.* 2012. 2. 8. 104 p. doi: 10.1186/1746-6148-8-104.
200. Pyörälä S., Baptiste K.E., Catry B., Duijkeren E.V., Greko C., Moreno M.A. Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of

antimicrobial resistance. *Vet J.* 2014. 200(2). 3. 230–239. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.02.028.

201. Thieme S., Mühldorfer K., Gad W., Lüscho D., Hafez M. Correction: Molecular Characterization of the Recently Emerged Poultry Pathogen *Ornithobacterium rhinotracheale* by Multilocus Sequence Typing. *PLoS One.* 2016. 15. 11(9):e0163401. doi: 10.1371/journal.pone.0163401.

202. Tikhomirov M., Poźniak B., Smutkiewicz A., Świtała M. Pharmacokinetics of florfenicol and thiamphenicol in ducks. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics. J Vet Pharmacol Ther.* 2019. 42(1). P. 116–120. doi: 10.1111/jvp.12714.

203. Timsit E. Effects of nasal instillation of a nitric oxide-releasing solution or parenteral administration of tilmicosin on the nasopharyngeal microbiota of beef feedlot cattle at high-risk of developing respiratory tract disease. *Res Vet Sci.* 2017 Dec. 115. P. 117–124. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.02.001

204. Tu G., Xu W., Huang H. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem.* 2008. 15(14). 1388–1395. doi: 10.2174/092986708784567680.

205. Vaden S.L., Riviere J.E., Adams H.R. Penicillins and related beta-lactam antibiotics. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* Iowa State University Press. 2001. P. 818–827.

206. Van Empel P.C.M., van den Bosch H., Goovaerts D., Storm P. Experimental infection in turkeys and chickens with *Ornithobacterium rhinotracheale*. *Avian Dis.* 1996. 40. P. 858–864. doi: 10.2307/1592310.

207. Van Empel P.C.M., van den Bosch H., Loeffen P., Storm P. Identification and serotyping of *Ornithobacterium rhinotracheale*. *J Clin Microbiol.* 1997. 35(2). P. 418–421.

208. Van Empel P.C.M. *Ornithobacterium rhinotracheale*: Current status and control; Proceedings of the 1st International Symposium on Turkey Diseases; Berlin, Germany. 19–21 February 1998. P. 129–137.

209. Vass M., Hruska K., Franek M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis. *Veterinarni Medicina*. 2008. 53(9). P. 469–500. doi: 10.17221/1979-VETMED
210. Vennila V., Madhu V., Rajesh R., Ealla K.K.R., Velidandla S.R., Santoshi S. Tetracycline-Induced Discoloration of Deciduous Teeth: Case Series. *J Int Oral Health*. 2014. 6(3). P. 115–9.
211. Widyasari-Mehta A., Suwito H.R., Kreuzig R. Laboratory testing on the removal of the veterinary antibiotic doxycycline during long-term liquid pig manure and digestate storage. *Chemosphere*. 2016. 149. P. 154–160. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.01.094.
212. Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1993. 31. P. 11–26. doi: 10.1093/jac/31.suppl\_c.11.
213. Warner K., Clark M.I., Perez S., Jennison R. Control of *Ornithobacterium rhinotracheale* in poultry. *Vet Rec*. 2009. 28. 165(22). 668p. doi: 10.1136/vr.165.22.668.
214. Yang W., Moore I.F., Koteva K.P., Bareich D.C., Hughes D.W., Wright G.D. TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics. *J Biol Chem*. 2004. 279(50). P. 52346–52352. doi: 10.1074/jbc.M409573200.
215. Yoon S.O., Park S.J., Yun C.H., Chung A.S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2003. 36(1). P. 128–137. doi: 10.5483/bmbrep.2003.36.1.128.
216. Xu J., Miao C., Tian Z., Li J., Zhang C., Yang D. et al. The Effect of Chemically Modified Tetracycline-3 on the Progression of Dental Caries in Rats. *Caries Res*. 2018. 52(4). P. 297–302. doi: 10.1159/000481412.
217. Zahra M., Ferreri M., Alkasir R., Yin J., Han B., Su J. Isolation and Characterization of Small-Colony Variants of *Ornithobacterium rhinotracheale*. *J Clin Microbiol*. 2013. 51(10). P. 3228–3236. doi: 10.1128/JCM.01337-13.

218. Zhang L., Zhao L., Liu Y., Liu J., Li X. Pharmacokinetics of tilmicosin in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Haemophilus parasuis*. *J Vet Sci*. 2017. 31. 18(4). P. 431–437. doi: 10.4142/jvs.2017.18.4.431.

219. Zheng Y., Tang L., Zhang W., Zhao D., Zhang D., Zhang Li et al. Applying the new intensive blood pressure categories to a nondialysis chronic kidney disease population: the prevalence, awareness and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in china survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020. 35(1). P. 155–161. doi: 10.1093/ndt/gfy301.

220. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The Immunomodulatory Effects of macrolides – a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol*. 2018. 13. 9. 302 p. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.

**Духницький В.Б., Тишківська А.М.,  
Іщенко В.Д., Тишківський М.Я.**

**ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОКСИЦИКЛІНУ ТА  
ТИЛМІКОЗИНУ**

**МОНОГРАФІЯ**

Формат 60x84/16. Наклад 100 пр. Ум. друк арк. 12,8. Зам. №  
Виготовлювач ТОВ «ЦП «КОМПРИНТ»  
03022, м. Київ, вул. Васильківська, 32  
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру  
об'єкта видавничої справи ДК № 4131 від 04.08.2011 р.