

## ФАРМАКОЛОГІЯ І ТОКСИКОЛОГІЯ


УДК 619:615.33:636.52/.58.053

### Надходження та розподіл доксицикліну в організмі курчат-бройлерів

Тишківська А.М.<sup>1</sup> , Духницький В.Б.<sup>1</sup> , Тишківський М.Я.<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Національний університет біоресурсів і природокористування України

<sup>2</sup> Білоцерківський національний аграрний університет

 Тишківська А.М. E-mail: annatyshkivska@gmail.com



Тишківська А.М., Духницький В.Б., Тишківський М.Я. Надходження та розподіл доксицикліну в організмі курчат-бройлерів. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2020. № 2. С. 158–165.

Tyshkiv's'ka A.M., Duhny's'kyj V.B., Tyshkiv's'kyj M.Ja. Nadhodzhennja ta rozpodil doksyicyklinu v organizmi kurchat-brojleriv. Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny, 2020. № 2. PP. 158–165.

Рукопис отримано: 15.10.20.

Прийнято: 30.10.20.

Затверджено до друку: 24.11.20.

doi: 10.33245/2310-4902-2020-160-2-158-165

У статті наведено результати досліджень надходження, розподілу та виведення антибіотика Польодоксин (діюча речовина доксицикліну гіклакт) з організму здорових курчат-бройлерів кросу КООБ-500 за перорального застосування. Дослідженнями встановлено швидке всмоктування доксицикліну гіклакту з травного каналу птиці у кров та надходження його у внутрішні органи. Максимальний вміст доксицикліну гіклакту було виявлено через 2–4 год від початку застосування польодоксину, який становив: у печінці – 9,07±0,07 мкг/г; легенях – 8,39±0,20 мкг/г; серці – 4,24±0,09 мкг/г; грудних м'язах – 4,28±0,23 мкг/г. Лише у нирках максимальний його вміст був через 12 год і становив 7,63±0,38 мкг/г.

За випоювання клінічно здоровим курчатам-бройлерам розчину польодоксину не встановлено здатності до матеріальної кумуляції доксицикліну гіклакту (діюча речовина), адже його вміст у внутрішніх органах та м'язах птиці не залежав від тривалості застосування препарату.

Дослідженнями встановлено відсутність органної приналежності доксицикліну гіклакту, тому що його максимальний вміст залежно від періоду досліджень реєстрували у різних органах, які забезпечують біотрансформацію та екскрецію – печінці, нирках, легенях.

Припинення застосування польодоксину забезпечувало швидко елімінацію доксицикліну гіклакту з організму курчат-бройлерів і, через 5 діб (на 216 год досліді) його вміст був мінімальним за увесь період досліджень та становив: у нирках – 0,15±0,01 мкг/г; печінці – 0,12±0,01 мкг/г; грудних м'язах – 0,05±0,01 мкг/г; легенях – 0,04±0,01 мкг/г. Лише в одному зразку серця доксицикліну гіклакт виявляли у кількості 0,01 мкг/г.

**Ключові слова:** польодоксин, доксицикліну гіклакт, курчата-бройлери, розподіл, накопичення, виведення, біодоступність, фармакокінетика, екскреція.

**Постановка проблеми та аналіз останніх публікацій.** В арсеналі антибактеріальних засобів, які використовують для лікування птиці за інфекційних захворювань органів дихання, антибіотики групи тетрацикліну мають основне значення. Їх широко використовують у промисловому птахівництві та вважають безпечними й ефективними препаратами. Одним із основних показників, що визначають ефективність антибіотика в організмі, є його здатність проникати та накопичуватись в осеред-

ках патологічного процесу і проявляти дію на збудника хвороби [1, 2].

Лікування птиці за інфекцій органів дихання, спричинених орнітобактеріями, потребує особливих підходів, адже збудник локалізується у легенях і повітроносних мішках, та дуже швидко набуває резистентності. Тому, ефективний антибіотик повинен володіти високою біодоступністю, мати відповідні показники об'єму розподілу, накопичуватись у високих концентраціях в осередку патологічного про-

цесу – місці локалізації збудника та характеризуватись відносно нетривалим часом напіввиведення з організму.

Ефективність протимікробного засобу визначається показниками фармакокінетики та фармакодинаміки. Прогнозування та оцінка терапевтичного ефекту обраної схеми лікування на основі фармакокінетичних параметрів ґрунтується на математичному моделюванні, яке засноване на концентрації лікарського засобу у крові, визначення якої називають терапевтичним лікарським моніторингом (ТЛІМ). Кінетичний підхід до моніторингу лікування ґрунтується на припущенні, що величина терапевтичного та токсичного ефектів залежить від дози, а також від концентрації діючої речовини у крові [5, 6, 11]. Однак, антибіотики різних груп за рахунок особливостей хімічної структури, мають різні властивості.

Фармакокінетична характеристика антибіотиків групи тетрацикліну вирізняється широкою варіабельністю у різних представників, залежить від виду тварини та шляху введення. Зокрема, доксициклін за ентерального застосування птиці, добре всмоктується у кишечнику, а його максимальна концентрація у крові встановлена через 2,5 години. Препарат накопичується у печінці, нирках та кістковій тканині [13]. Доксициклін частково метаболізується у печінці, однак досліджень щодо його біотрансформації недостатньо. Вважається, що препарат піддається перетворенням на 40 %, однак цей показник залежить від виду тварин і птиці [4].

На біодоступність та розподіл антибіотиків в організмі впливає низка чинників, серед яких: хімічна структура препарату, шлях введення, кратність та режим застосування, вік та стан організму птиці [9].

Описані результати досліджень порівняльної характеристики розподілу тилмікозину та доксицикліну в організмі здорових та хворих на мікоплазмоз курчат-бройлерів є неоднозначними [6–8, 14]. Встановлено, що кількісні показники розподілу доксицикліну в органах курчат-бройлерів, хворих на мікоплазмоз, були вірогідно меншими, порівняно з показниками у здорової птиці. Встановлені відмінності пояснюють зміною величини рН середовища внаслідок розвитку запальних процесів. Зокрема, фібринозна ексудація, яка зазвичай супроводжує мікоплазмоз та орнітобактеріоз, може суттєво затримувати міграцію макрофагів та нейтрофілів в осередок запалення, що, в свою чергу, гальмує проникнення антибіотика [7]. Дослідження фармакокінетики доксицикліну, що описані у науковій літературі, включали, в основному, визначення

антибіотика у крові та стандартних показників клінічного стану [5–7].

Однак, відсутні дослідження щодо розподілу та накопичення доксицикліну в організмі курчат-бройлерів за курсового його застосування, в умовах близьких до промислового птахівництва.

Тому, для об'єктивної оцінки ефективності застосування доксицикліну з метою лікування курчат-бройлерів за інфекцій органів дихання, необхідним є визначення концентрації препарату в органах здорової птиці залежно від часу (концентрація/час) та встановлення терміну каренції.

Повідомлень у науковій літературі щодо подібних досліджень дуже мало, а в Україні вони проводяться вперше.

**Мета дослідження.** Дослідити розподіл доксицикліну гіклакту за застосування його у формі препарату Польодоксин в організмі здорових курчат-бройлерів.

**Матеріал і методи досліджень.** Дослідження проводили на 75 клінічно здорових курчатах-бройлерах кросу КОББ-500 віком 16 діб в умовах віварію Білоцерківського НАУ. До проведення досліджень курчат вакцинували від хвороби Гамборо, Ньюкасла та інфекційного бронхіту. Курчат утримували на глибокій солом'яній підстилці.

Для досліджень застосовували розчин препарату Польодоксин виробництва INVESSA (діюча речовина доксицикліну гіклакт у кількості 100 мг/мл), який у кількості 1 см<sup>3</sup> змішували з 1 л питної води. Розчин польодоксину випоювали курчатам-бройлерам упродовж 4 діб взамін питної води, відповідно до рекомендованої схеми, що застосовують в умовах промислового птахівництва. Для годівлі птиці використовували повнораціонний комбікорм ТМ виробництва “Плахтянські корми”.

Для контролю за надходженням та розподілом в організмі курчат-бройлерів доксицикліну гіклакту через 2, 4, 8, 12, 24, 26, 28, 32, 36, 48, 52, 72, 76 та 96 год від початку випоювання розчину польодоксину, а для контролю за його вмістом у внутрішніх органах та встановлення терміну каренції через 24, 48, 72, 96 та 120 год після припинення застосування розчину польодоксину (тобто через 120, 144, 168, 192 та 216 год від початку дослідження) у стані легкого ефірного наркозу забивали по 3 курчат та відбирали грудні м'язи, серце, легені, печінку, нирки. Відібрані проби заморожували. Визначення залишкової кількості доксицикліну гіклакту проводили за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії з мас-детектуванням [19, 20].

**Результати досліджень.** Через 2 год від початку впоювання курчатам-бройлерам розчину препарату Польодоксин, найбільший вміст його діючої речовини (доксицикліну гіклякт) виявляли у печінці –  $9,04 \pm 0,20$  мкг/г, дещо менше у легенях і нирках –  $8,39 \pm 0,20$  та  $7,18 \pm 0,09$  мкг/г відповідно. Найменший вміст доксицикліну у цей період встановлено у грудних м'язах –  $2,30 \pm 0,22$  мкг/г, тоді як у серці –  $4,24 \pm 0,09$  мкг (табл.1).

Таку закономірність щодо розподілу доксицикліну гіклякту у внутрішніх органах курчат спостерігали впродовж 8 год, тоді як у грудних м'язах його вміст зростає у 1,9 рази через 4 год, а через 8 год був більшим у 1,6 рази, порівняно з показником через 2 години.

Через 12 год від початку впоювання розчину польодоксину, найбільший вміст доксицикліну гіклякту виявляли у печінці –  $8,74 \pm 0,60$  мкг/г, дещо менше у нирках та легенях –  $7,63 \pm 0,38$  і  $7,34 \pm 0,12$  мкг/г відповідно. Уміст доксицикліну у грудних м'язах курчат-бройлерів у цей період був більшим від початкового показника (через 2 год від початку впоювання розчину польодоксину) у 1,4 рази і становив  $3,20 \pm 0,04$  мкг/г. У серці доксицикліну гіклякт виявляли у кількості  $3,48 \pm 0,27$  мкг/г, що менше від початкового показника на 18 % (табл. 1).

Суттєві зміни щодо розподілу доксицикліну у внутрішніх органах курчат-бройлерів було встановлено через 24 год від початку впоювання розчину польодоксину. У цей період найбільший вміст доксицикліну гіклякту виявляли у легенях –  $6,22 \pm 0,49$  мкг/г та дещо менше у нирках –  $5,82 \pm 0,08$  і печінці –  $5,77 \pm 0,21$  мкг/г. У серці його вміст був меншим від початкового (через 2 год від початку впоювання розчину

польодоксину) на 19 %, тоді як у грудних м'язах дорівнював початковому.

Найменший вміст доксицикліну гіклякту в усіх досліджуваних органах курчат через 24 години від початку впоювання розчину польодоксину пояснюємо зменшенням споживання його птицею у вечірній та нічний час, адже відбір проб здійснювали вранці (о 8 год) з одного боку, та збільшенням його виділення через нирки та з жовчю у кишечник з іншого.

Найбільший вміст доксицикліну гіклякту в легенях курчат у цей період засвідчує про низьку активність тканин легень у метаболізмі доксицикліну та його виділення через легені.

Через 26 год (2 год від початку впоювання розчину польодоксину на другу добу) спостерігали збільшення вмісту доксицикліну гіклякту в усіх внутрішніх органах та грудних м'язах курчат-бройлерів. Найбільше його містилося в легенях –  $9,86 \pm 0,14$  та печінці –  $9,82 \pm 0,31$  мкг/г. У нирках, м'язах та серці його вміст був меншим, ніж у легенях на 1,0; 4,72 та 5,08 мкг/г відповідно (табл.1).

Через 28 год (4 год від початку впоювання на другу добу) спостерігали збільшення вмісту доксицикліну гіклякту лише у печінці до  $12,49 \pm 3,40$  мкг/г, тоді як в інших органах його вміст зменшувався, а найменші показники були встановлені через 48 годин. Зокрема, у цей час вміст доксицикліну гіклякту у нирках, печінці та легенях майже не відрізнявся і був у межах  $6,49 \pm 0,26$ – $6,36 \pm 1,10$  мкг/г. Значно меншим вміст доксицикліну у цей період був у серці і становив  $3,59 \pm 0,47$  мкг/г, а найменший – у грудних м'язах –  $2,99 \pm 0,23$  мкг/г.

За порівняння показників вмісту доксицикліну гіклякту через 28 год з показниками, які

Таблиця 1 – Вміст доксицикліну гіклякту в органах курчат-бройлерів під час впоювання польодоксину, мкг/г ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )

| Час досліджень, год | Орган           |                 |                  |                 |                 |
|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                     | м'язи           | нирки           | печінка          | легені          | серце           |
| 2                   | $2,30 \pm 0,22$ | $7,18 \pm 0,09$ | $9,04 \pm 0,20$  | $8,39 \pm 0,20$ | $4,24 \pm 0,09$ |
| 4                   | $4,28 \pm 0,23$ | $6,89 \pm 0,18$ | $9,07 \pm 0,07$  | $8,01 \pm 0,43$ | $4,53 \pm 0,08$ |
| 8                   | $3,79 \pm 0,07$ | $6,66 \pm 0,20$ | $8,67 \pm 0,07$  | $7,54 \pm 0,67$ | $3,98 \pm 0,35$ |
| 12                  | $3,20 \pm 0,04$ | $7,63 \pm 0,38$ | $8,74 \pm 0,60$  | $7,34 \pm 0,12$ | $3,48 \pm 0,27$ |
| 24                  | $2,33 \pm 0,11$ | $5,82 \pm 0,08$ | $5,77 \pm 0,21$  | $6,22 \pm 0,49$ | $3,44 \pm 0,32$ |
| 26                  | $5,14 \pm 0,09$ | $8,86 \pm 0,12$ | $9,82 \pm 0,31$  | $9,86 \pm 0,14$ | $4,78 \pm 0,03$ |
| 28                  | $4,84 \pm 0,04$ | $8,32 \pm 0,15$ | $12,49 \pm 3,40$ | $8,97 \pm 0,18$ | $4,18 \pm 0,43$ |
| 32                  | $4,46 \pm 0,30$ | $8,73 \pm 0,15$ | $9,37 \pm 0,33$  | $8,54 \pm 0,11$ | $4,13 \pm 0,38$ |
| 36                  | $3,79 \pm 0,13$ | $8,69 \pm 0,16$ | $9,74 \pm 0,75$  | $7,89 \pm 0,29$ | $3,48 \pm 0,27$ |
| 48                  | $2,99 \pm 0,23$ | $6,49 \pm 0,26$ | $6,47 \pm 0,42$  | $6,36 \pm 1,10$ | $3,59 \pm 0,47$ |
| 52                  | $3,28 \pm 0,41$ | $9,10 \pm 0,24$ | $9,67 \pm 0,24$  | $7,01 \pm 0,17$ | $6,30 \pm 0,10$ |
| 72                  | $3,09 \pm 0,11$ | $6,51 \pm 0,09$ | $6,30 \pm 0,53$  | $6,49 \pm 0,40$ | $3,46 \pm 0,33$ |
| 76                  | $3,01 \pm 0,17$ | $8,90 \pm 0,18$ | $8,64 \pm 0,24$  | $6,78 \pm 0,26$ | $4,23 \pm 0,06$ |
| 96                  | $2,32 \pm 0,09$ | $6,55 \pm 0,05$ | $4,11 \pm 0,17$  | $6,15 \pm 0,35$ | $2,27 \pm 0,14$ |

було встановлено на 24 год, зазначаємо досить швидко їх збільшення. Так, вміст доксицикліну гіклякту був більшим у нирках на 43 %, печінці – 116 %, легенях – 44 %, серці – 22 %, грудних м'язах – на 107 %.

На 52 год (через 4 год від початку вipoювання розчину польодоксину на третю добу досліджу) найбільший вміст доксицикліну гіклякту спостерігали у печінці –  $9,67 \pm 0,24$  мкг/г, дещо менше у нирках –  $9,10 \pm 0,24$  мкг/г, тоді як у легенях –  $7,01 \pm 0,17$  мкг/г. Уміст доксицикліну гіклякту у серці був найбільшим порівняно з іншими періодами досліджень і становив  $6,30 \pm 0,10$  мкг/г, а найменший – у грудних м'язах –  $3,28 \pm 0,41$  мкг/г (табл. 1). У цей період досліджень вміст доксицикліну гіклякту в органах курчат-бройлерів був більшим порівняно з показниками на 48 год, зокрема: у нирках – на 40 %, печінці – 49 %, легенях – 10 %, серці – 75 %, грудних м'язах – на 10 %.

Через 3 доби (72 год від початку вipoювання розчину польодоксину) уміст доксицикліну гіклякту у нирках, печінці та легенях був у межах  $6,30 \pm 0,53$  –  $6,65 \pm 0,09$  мкг/г, тоді як у серці  $3,46 \pm 0,33$  мкг/г, грудних м'язах –  $3,09 \pm 0,11$  мкг/г.

На 76 год показники вмісту доксицикліну у досліджуваних органах курчат-бройлерів хоча і зростали порівняно з попередніми (на 72 год від початку вipoювання розчину польодоксину), однак менш виражено. Зокрема, у нирках та печінці уміст доксицикліну гіклякту був більшим на 37 %, легенях – на 4 %, серці – на 22 %, а у грудних м'язах навіть зменшувався на 3 %.

Отже, отримані результати досліджень засвідчують про те, що із збільшенням тер-

міну перорального застосування розчину польодоксину інтенсивність накопичення його діючої речовини доксицикліну гіклякту у досліджуваних органах зменшується. Вважаємо, що зі збільшенням терміну застосування препарату зменшується його всмоктування у кишечнику з одного боку, та прискорюється біотрансформація (індукція ензимів субстратом) і екскреція з організму, з іншого [15, 16].

Через 96 год (4 доби) від початку вipoювання розчину польодоксину найбільший вміст доксицикліну гіклякту було встановлено у нирках і легенях –  $6,55 \pm 0,05$  та  $6,15 \pm 0,35$  мкг/г відповідно, значно менше у печінці –  $4,11 \pm 0,17$  мкг/г, а найменше у грудних м'язах і серці –  $2,32 \pm 0,09$  та  $2,27 \pm 0,14$  мкг/г відповідно.

Результати досліджень дають підстави стверджувати про відсутність матеріальної кумуляції у доксицикліну гіклякту за застосування курчатам-бройлерам розчину польодоксину відповідно до наведеної схеми. Відсутність матеріальної кумуляції підтверджується найменшими числовими показниками вмісту доксицикліну гіклякту у досліджуваних органах птиці на 96 год досліджу, порівняно з такими на 2 та 4 години.

Після припинення вipoювання курчатам-бройлерам розчину польодоксину, вміст його діючої речовини – доксицикліну гіклякту у внутрішніх органах інтенсивно зменшувався (рис. 1).

Так, через добу після припинення застосування польодоксину (120 год досліджу) вміст доксицикліну гіклякту у легенях курчат був меншим від показника на 96 год (4 доби від

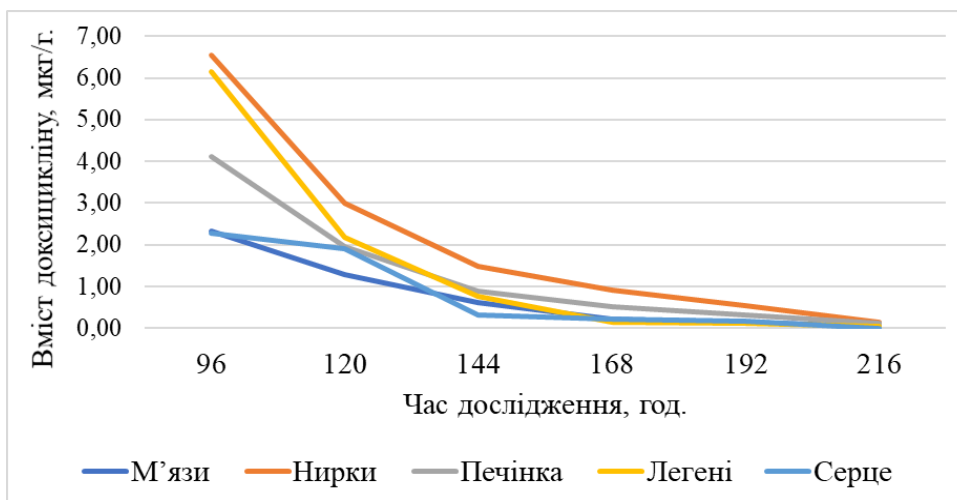


Рис. 1. Вміст доксицикліну гіклякту в органах курчат-бройлерів після припинення вipoювання розчину польодоксину.

початку застосування) у 2,8 рази, нирках – 2,2 рази, печінці – 2,1 рази, серці та грудних м'язах у 1,2 та 1,8 рази відповідно.

Через дві доби (на 144 годину досліду) після припинення застосування розчину польодоксину вміст доксицикліну гіклякту у легенях курчат-бройлерів становив  $0,77 \pm 0,02$  мкг/г, печінці –  $0,88 \pm 0,02$  мкг/г, нирках –  $1,48 \pm 0,02$  мкг/г, серці –  $0,32 \pm 0,02$  мкг/г, грудних м'язах –  $0,63 \pm 0,03$  мкг/г, що менше порівняно з показниками у попередній період досліджень (на 120 год) у 2,8; 2,2; 2,0; 5,0 та 2,0 рази відповідно.

У наступні періоди досліджень – через 3 та 4 доби (на 168 та 192 год досліду) після припинення застосування польодоксину, вміст доксицикліну гіклякту у досліджуваних органах продовжував зменшуватися, хоча менш інтенсивно (рис. 1).

Через 5 діб (на 216 год досліду) вміст доксицикліну гіклякту в досліджуваних органах курчат-бройлерів був найменшим за увесь період досліджень і становив: у нирках –  $0,15 \pm 0,01$  мкг/г, печінці –  $0,12 \pm 0,01$  мкг/г, легенях  $0,04 \pm 0,01$  мкг/г, грудних м'язах –  $0,05 \pm 0,01$  мкг/г. Лише в одному зразку серця доксицикліну гіклякт виявляли у кількості  $0,01$  мкг/г.

Отже, отримані результати досліджень засвідчують про те, що в організмі клінічно здорових курчат-бройлерів розподіл доксицикліну гіклякту не має органної приналежності, а залишкові кількості виявляються у продуктах забою навіть через 5 діб після припинення його застосування у складі препарату Польодоксин.

**Обговорення.** Аналіз отриманих результатів досліджень дає підстави стверджувати, що доксициклін у формі сполуки доксицикліну гіклякт швидко всмоктується в кишечнику, має добру біодоступність, адже через 2–4 год від початку застосування польодоксину в максимальних кількостях накопичується у внутрішніх органах – нирках, легенях, печінці.

Упродовж 12 год застосування польодоксину, вміст доксицикліну був найбільшим у печінці, дещо меншим у легенях та нирках, що зумовлено всмоктуванням речовини у тонкому відділі кишечника та надходженням її через ворітну вену у печінку, де, в основному, відбувається її процес біотрансформації. Зокрема, у цей період досліджень, вміст доксицикліну у печінці становив від  $9,07 \pm 0,07$  до  $8,67 \pm 0,05$  мкг/г, тоді як у легенях від  $8,39 \pm 0,20$  до  $7,34 \pm 0,12$  мкг/г; нирках від  $7,63 \pm 0,38$  до  $6,66 \pm 0,20$  мкг/г.

На 24 год досліду найбільший вміст доксицикліну був встановлений у легенях за незначно менших показників у нирках та печінці. Вважаємо, що 24 год відбувається рівномірний розподіл доксицикліну у паренхіматозних ор-

ганах курчат-бройлерів. На 26 та 28 год досліду (через 2 та 4 год від початку вживання розчину польодоксину на другу добу) найбільший вміст доксицикліну був у печінці, в мікросомах якої здійснюється метаболізм лікарських речовин та легенях, що мають розгалужену систему кровоносних судин, по яких з кров'ю надходять лікарські речовини [17, 18].

У період з 32 до 96 год досліду, спостерігали високий вміст доксицикліну у нирках, який, зокрема, на 48, 72, 76 та 96 год перевищував показник не тільки у легенях, але й печінці. Вважаємо, що в цей період активізується видільна функція нирок, яка спрямована на звільнення організму від доксицикліну.

Значно менший вміст доксицикліну у грудних м'язах та серці, ніж у печінці, нирках та легенях пояснюємо тим, що останні є паренхіматозними органами, строма яких має добре розгалужену систему судин та всі вони забезпечують екскрецію лікарських речовин і їх метаболітів: нирки з сечею, печінка з жовчю у кишечник та в подальшому з фекаліями, легені з видихуваним повітрям.

Підтвердженням участі печінки, нирок та легень у процесах метаболізму доксицикліну та виділення з організму, є зменшення його вмісту на 120 год досліду у 2,1; 2,2 та 2,8 рази відповідно.

Залишкові кількості доксицикліну гіклякту, які були встановлені у внутрішніх органах та грудних м'язах птиці через 216 год досліду засвідчують про те, що період каренції за застосування польодоксину курчатам-бройлерам має бути більшим 5 діб, а для його встановлення необхідні подальші дослідження.

#### **Висновки.**

1. За вживання клінічно здоровим курчатам-бройлерам розчину польодоксину впродовж 96 год (4 доби) не встановлено органної приналежності його діючої речовини доксицикліну гіклякту. Найбільші концентрації доксицикліну гіклякту виявляли у печінці, легенях та нирках, дещо менші у серці та грудних м'язах.

2. Доксицикліну гіклякт, за ентерально-го застосування клінічно здоровим курчатам-бройлерам у складі препарату Польодоксин, проявляє високу біодоступність, добре всмоктується у кров, швидко розподіляється в органах, бо максимальні його кількості у печінці, нирках, легенях, серці та грудних м'язах були через 2–4 години.

3. Із збільшенням терміну вживання розчину польодоксину курчатам-бройлерам інтенсивність накопичення його діючої речовини доксицикліну гіклякту у досліджуваних органах птиці зменшується.

4. Через 120 год (5 діб) після припинення застосування польодоксину вміст доксицикліну гіклакту в органах курчат-бройлерів був найменшим і становив у легенях, печінці та нирках від  $0,04 \pm 0,01$  до  $0,15 \pm 0,01$  мкг/г; у серці –  $0,01$  мкг/г, грудних м'язях –  $0,05 \pm 0,01$  мкг/г.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fairchild A. S., Smith J. L., Idris U. Effects of Orally Administered Tetracycline on the Intestinal Community Structure of Chickens and on tet Determinant Carriage by Commensal Bacteria and *Campylobacter jejuni*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005. № 71(10). P. 5865–5872. Doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.71.10.5865-5872.2005>.

2. Sanders P., Henri J., Laurentie M. Tools to evaluate pharmacokinetics data for establishing maximum residue limits for approved veterinary drugs: examples from JECFA's work. *Drug Testing and Analysis*. 2016. № 8. P. 565–571. Doi: <https://doi.org/10.1002/dta.2006>.

3. Yang F., Wang G., Kong T. Pharmacokinetics of doxycycline after oral administration of single and multiple dose in broiler chickens. *Veterinary pharmacology and Therapeutics*. 2018. № 41(6). P. 919–923. Doi: <https://doi.org/10.1111/jvp.12699>.

4. Agwuh K., MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006. № 58(2). P. 256–265. Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkl224>.

5. Hsiao P.F., Chang S.K., Hsu T.H. Pharmacokinetics and tissue depletion of doxycycline administered at high dosage to broiler chickens via the drinking water. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2016. № 64(4). P. 472–481. Doi: <https://doi.org/10.1556/004.2016.044>.

6. Gbylik-Sikorska M., Gajda A., Posyniak A. Pharmacokinetic depletion phase of doxycycline in healthy and *Mycoplasma gallisepticum*-infected chicken broilers after coadministration of enrofloxacin traces. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2017. № 41(1). P. 166–169. Doi: <https://doi.org/10.1111/jvp.12433>.

7. Elkomy A. A., Eltanany N., Aboubakr 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.

8. Latif A., El-Hanbally S. Disposition kinetics, in vitro plasma protein binding and tissue residues of tilmicosin in healthy and experimentally (CRD) infected broiler chickens. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2018. № 7(11). P. 2201–2208.

9. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore / Ambrose P.G. et al. *Clinical Infection Diseases Journal*. 2007. № 44. P. 79–86.

10. Bhattaram V. A., C. Bonapace D. M. Impact of pharmacometric reviews on new drug approval and labeling decisions – a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007. № 81(2). P. 213–222.

11. 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 model-based

dose optimization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011. № 55(10). P. 4619–4630.

12. Reeves P.T., Cunningham F.M., Lees P., Elliott J. Drug residues. in *Handbook of Experimental Pharmacology. Comparative and Veterinary Pharmacology*. 2010. P. 265–290.

13. Borghi A. A., Palma M. S. Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. № 50(1). P. 25–40. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502011000100003>

14. Abu-Basha E. A., Al-Shunnaq A.F., Gehring R. Comparative Pharmacokinetics and Bioavailability of Two Tylosin Formulations in Chickens after Oral Administration. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2012. № 63. P. 159–165.

15. Mestorino N., Zeinstegeer I. P., Buchamer I. A. Tissue depletion of doxycycline after its oral administration in food producing chicken for fattening. *International Journal of Avian & Wildlife Biology*. 2018. № 3(3). P. 252–257.

16. Anadón A., Gamboa F., Aránzazu Martínez M. Plasma disposition and tissue depletion of chlortetracycline in the food producing animals, chickens for fattening. *Food Chemical Toxicology*. 2012. № 50(8). P. 2714–2721.

17. Peeters L., Croubels S., Rasschaert G. Effect of residual doxycycline concentrations on resistance selection and transfer in porcine commensal *Escherichia coli*. *International Journal Antimicrobial Agents*. 2018. № 51(1). P.123–127.

18. 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.

19. Gajda A., Posyniak A., Tomczyk G. LC-MS/MS analysis of doxycycline residues in chicken tissues after oral administration. *Bulletin – Veterinary Institute in Pulawy*. 2014. № 58(4). P. 573–579.

20. Vandenberghe V., Delezie E., Huyghebaert G. Residues of sulfadiazine and doxycycline in broiler liver and muscle tissue due to cross contamination of feed. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2012. № 29(2). P. 180–188.

#### REFERENCES

1. Fairchild, A. S., Smith, J. L., Idris, U. (2005). Effects of Orally Administered Tetracycline on the Intestinal Community Structure of Chickens and on tet Determinant Carriage by Commensal Bacteria and *Campylobacter jejuni*. *Applied and Environmental Microbiology*. no. 71(10), pp. 5865–5872. Available at: <https://doi.org/10.1128/AEM.71.10.5865-5872.2005>.

2. Sanders, P., Henri, J., Laurentie, M. (2016). Tools to evaluate pharmacokinetics data for establishing maximum residue limits for approved veterinary drugs: examples from JECFA's work. *Drug Testing and Analysis*. no. 8, pp. 565–571. Available at: <https://doi.org/10.1002/dta.2006>.

3. Yang, F., Wang, G., Kong, T. (2018). Pharmacokinetics of doxycycline after oral administration of single and multiple dose in broiler chickens. *Veterinary pharmacology and Therapeutics*. no. 41(6), pp. 919–923. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvp.12699>.

4. Agwuh, K.N., MacGowan, A. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetra-cy-

clines including glycylicyclines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. no. 58(2), pp. 256–265. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dkl224>.

5. Hsiao, P.F., Chang, S.K., Hsu, T.H. (2016). Pharmacokinetics and tissue depletion of doxycycline administered at high dosage to broiler chickens via the drinking water. *Acta Veterinaria Hungarica*. no. 64(4), pp. 472–481. Available at: <https://doi.org/10.1556/004.2016.044>.

6. Gbylik-Sikorska, M., Gajda, A., Posyniak, A. (2017). Pharmacokinetic depletion phase of doxycycline in healthy and *Mycoplasma gallisepticum*-infected chicken broilers after coadministration of enrofloxacin traces. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. no. 41(1), pp. 166–169. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvp.12433>.

7. Elkomy, A. A., Eltanany, N., Aboubakr, M. (2018). Pharmacokinetics and tissue residues of Tilmicosin in normal and experimentally *Mycoplasma Gallisepticum*-infected broiler chickens. *Benha Veterinary Medical Journal*. no. 34(3), pp. 188–205.

8. Latif, A., El-Hanbally, S. (2018). Disposition kinetics, in vitro plasma protein binding and tissue residues of tilmicosin in healthy and experimentally (CRD) infected broiler chickens. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. no. 7(11), pp. 2201–2208.

9. Ambrose, P.G., Bhavnani, S.M., Rubino, C.M., Louie, A., Gumbo, T., Forrest, A., Drusano, G.L. (2007). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clinical Infection Diseases Journal*. no. 44, pp. 79–86.

10. Bhattaram, V. A., Bonapace, D. M. (2007). Impact of pharmacometric reviews on new drug approval and labeling decisions – a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. no. 81(2), pp. 213–222.

11. Nielsen, E.I., Cars, O., Friberg, L.E. (2011). Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PK/PD model: a step toward model-based dose optimization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. no. 55(10), pp. 4619–4630.

12. Reeves, P.T., Cunningham, F.M., Lees, P., Elliott, J. (2010). Drug residues. in *Handbook of Experimental Pharmacology. Comparative and Veterinary Pharmacology*. pp. 265–290.

13. Borghi, A. A., Palma, M. S. (2014). Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. no. 50(1), pp. 25–40. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100003>

14. Abu-Basha, E. A., Al-Shunnaq, A.F., Gehring, R. (2012). Comparative Pharmacokinetics and Bioavailability of Two Tylosin Formulations in Chickens after Oral Administration. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. no. 63, pp. 159–165.

15. Mestorino, N., Zeinsteger, I. P., Buchamer, I. A. (2018). Tissue depletion of doxycycline after its oral administration in food producing chicken for fattening. *International Journal of Avian & Wildlife Biology*. no. 3(3), pp. 252–257.

16. Anadón, A., Gamboa, F., Aránzazu Martínez, M. (2012). Plasma disposition and tissue depletion of chlortetracycline in the food producing animals, chickens for fattening. *Food Chemical Toxicology*. no. 50(8), pp. 2714–2721.

17. Peeters, L., Croubels, S., Rasschaert, G. (2018). Effect of residual doxycycline concentrations on resistance selection and transfer in porcine commensal *Escherichia coli*. *International Journal Antimicrobial Agents*. no. 51(1), pp. 123–127.

18. El-Gendi, A.Y., Atef, M., Amer, A.M. (2010). Pharmacokinetic tissue distribution of doxycycline in broiler chickens pretreated with either: diclazuril or halofuginon. *Food Chemical Toxicology*. no. 48(11), pp. 3209–3214.

19. Gajda, A., Posyniak, A., Tomczyk, G. (2014). LC-MS/MS analysis of doxycycline residues in chicken tissues after oral administration. *Bulletin – Veterinary Institute in Pulawy*. no. 58(4), pp. 573–579.

20. Vandenberghe, V., Delezie, E., Huyghebaert, G. (2012). Residues of sulfadiazine and doxycycline in broiler liver and muscle tissue due to cross contamination of feed. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. no. 29 (2), pp. 180–188.

### Поступление и распределение доксициклина в организме цыплят-бройлеров

Тышківська А.М., Духницький В.Б., Тышківський М.Я.

В статье приведены результаты исследований поступления, распределения и выведения антибиотика Поледоксин (действующее вещество доксициклина гиклакт) из организма здоровых цыплят-бройлеров кросса Кооб-500 при пероральном приеме.

Исследованиями установлено быстрое всасывание доксициклина гиклакта из пищеварительного тракта птицы в кровь и поступления его во внутренние органы. Максимальное содержание доксициклина гиклакта было выявлено через 2–4 часа от начала применения поледоксина, содержание которого в печени было  $9,07 \pm 0,07$  мкг/г, в легких –  $8,39 \pm 0,20$  мкг/г, в сердце –  $4,24 \pm 0,09$  мкг/г, в грудных мышцах –  $4,28 \pm 0,23$  мкг/г. В почках максимальную концентрацию было обнаружено через 12 ч –  $7,63 \pm 0,38$  мкг/г.

При выпаивании клинически здоровым цыплятам-бройлерам раствора поледоксина не было установлено способности к материальной кумуляции доксициклина гиклакта (действующее вещество), так как его содержание во внутренних органах и мышцах птицы не зависело от длительности применения препарата.

Исследованиями установлено отсутствие органной принадлежности доксициклина гиклакта, потому что его максимальное содержание в зависимости от периода исследований регистрировали в различных органах, обеспечивающих биотрансформацию и выведение – печени, почках, легких.

Отмена выпаивания поледоксина обеспечивала быструю элиминацию доксициклина гиклакта из организма цыплят-бройлеров и, через 5 суток (на 216 ч опыта) его содержание было минимальным за весь период исследований и составило: в почках –  $0,15 \pm 0,01$  мкг/г; печени –  $0,12 \pm 0,01$  мкг/г; грудных мышцах –  $0,05 \pm 0,01$  мкг/г; легких –  $0,04 \pm 0,01$  мкг/г. Только в одном образце сердца доксициклина гиклакт выявляли в количестве  $0,01$  мкг/г.

**Ключевые слова:** поледоксин, доксициклин гиклакт, цыплята-бройлеры, распределение, накопление, вывод, биодоступность, фармакокинетика, экскреция.

**Intake and distribution of doxycycline in the organism of broiler chickens****Tyshkivskaya A., Dukhnitsky V., Tyshkivsky M.**

The article presents the results of studies on the absorption, distribution and excretion of the antibiotic Poledoxin (the active substance is doxycycline hyclact) from the body of healthy broiler chickens of the Koob-500 cross when taken orally.

Studies have established the rapid absorption of doxycycline hyclact from the digestive tract of the chicken into the blood and its entry into the internal organs. The maximum concentration of doxycycline hyclact was detected 2-4 hours after the start of Poledoxin administration, the content of which in the liver was  $9,07 \pm 0,07 \mu\text{g/g}$ , in the lungs –  $8,39 \pm 0,20 \mu\text{g/g}$ , in the heart –  $4,24 \pm 0,09 \mu\text{g/g}$ , in the pectoral muscles –  $4,28 \pm 0,23 \mu\text{g/g}$ . In the kidneys, the maximum concentration was found after 12 hours –  $7,63 \pm 0,38 \mu\text{g/g}$ .

When clinically healthy broiler chickens were fed with Poledoxin solution, the ability to materially cumulate doxy-

cycline hyclact (active ingredient) was not established, since its content in the internal organs and muscles of the bird did not depend on the duration of the drug use.

Studies have established the absence of organ affiliation of doxycycline hyclact, because its maximum content, depending on the study period, was recorded in various organs that provide biotransformation and excretion – liver, kidneys, lungs.

The cancellation of drinking Poledoxin ensured the rapid elimination of doxycycline hyclact from the body of broiler chickens and, after 5 days (for 216 hours of the experiment), its content was minimal for the entire study period and amounted to: in the kidneys –  $0,15 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ ; liver –  $0,12 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ ; pectoral muscles –  $0,05 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ ; lungs –  $0,04 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ . Only in one sample of the heart, doxycycline hyclact was shown in an amount of  $0,01 \mu\text{g/g}$ .

**Key words:** Poledoxin, doxycycline hyclact, broiler chickens, distribution, accumulation, hatching, bioavailability, pharmacokinetics, excretion.



Copyright: © Тишківська А.М., Духницький В.Б., Тишківський М.Я. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



Тишківська А.М.

ID <https://orcid.org/0000-0003-4419-2174>

Духницький В.Б.

ID <https://orcid.org/0000-0002-9670-1244>

Тишківський М.Я.

ID <https://orcid.org/0000-0003-0826-5276>