

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗНЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ БРОМГЕКСИНА НА МУКОЦИЛИАРНУЮ СИСТЕМУ У ТЕЛЯТ

Алехин Юрий Николаевич, доктор ветеринарных наук

Жуков Максим Сергеевич, младший научный сотрудник

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук

394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114б; тел. раб.: +7 (473) 253-62-10; e-mail: exterapi@yandex.ru

Ключевые слова: телята, респираторные болезни, реконвалесценция, бромгексин гидрохлорид.

Целью проведённого исследования являлось изучение терапевтической эффективности бромгексина при оральном и пероральном способе введения крупному рогатому скоту при респираторных заболеваниях. В опыте задействовались телята 4-6-месячного возраста. Были сформированы 4 группы. Группы контроля и отрицательного контроля, которым бромгексин гидрохлорид не применялся, и 2 опытные группы, одной из которых бромгексин гидрохлорид вводился внутримышечно, а другой орально в дозе 0,5 мг/кг массы тела. В начале опыта и через 24 часа после введения препарата все животные подвергались комплексному обследованию, включающему в себя запись трахеофонограммы во время спокойного дыхания и оценку реологических свойств трахеобронхиального секрета. Установлено, что через 24 часа после внутримышечного введения бромгексина гидрохлорида снижалась адгезия мокроты на 18,4 %, а время респираторного цикла увеличивалось на 15,3 %. После орального применения препарата адгезия уменьшалась на 11,2 %, а длительность респираторного цикла увеличивалась на 4,7 %, что указывает на преимущество инъекционного способа введения.

Введение

Респираторные заболевания молодняка входят в группу наиболее актуальных проблем современного молочного и мясного скотоводства [1, 2]. Из их числа наиболее широко распространены болезни бронхов и лёгких, основными механизмами патогенеза которых является нарушение функций мукоцилиарной системы, сбой функций серозных и/или слизистых желёз с последующим нарушением соотношения гель- и золь-слоя трахеобронхиального секрета и изменением его реологических свойств [3]. Поэтому большое значение в лечении болезней органов дыхания придаётся применению муколитиков или бронхосекретолитических препаратов [4], которые следует назначать в сочетании

с препаратами воздействия на основное патогенетическое звено болезни — воспалительную реакцию и возбудителей инфекций [5]. В группу препаратов, изменяющих свойства гель-слоя мокроты путём нормализации внутриклеточного образования бронхиального секрета, входит бромгексидин гидрохлорид, который является синтетическим производным алкалоида визицина и выступает в качестве пролекарства, так как в печени превращается в активный метаболит — амброксол [6]. Механизм его действия заключается в активизации гидролизующих ферментов и высвобождении лизосом из клеток Кларка, вызывая разрушение и деполимеризацию мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, а также стимулирует альвеолярные

пневмоциты второго порядка и клетки Кларка синтезировать сурфактант и уменьшает его распад.

В настоящее время в ветеринарии сравнительно широко используется бромгексин гидрохлорид, который входит в состав комбинированных препаратов, применяющихся как орально, так и инъекционно [7, 8]. В литературе отсутствуют данные об эффективности применения данного средства крупному рогатому скоту при разных способах введения. Хотя при проведении индивидуального лечения инъекционные формы имеют неоспоримое преимущество, но для группового курса терапии более приемлем пероральный препарат. Парентеральное введение снижает риск модификации действующего вещества в преджелудках и желудочно-кишечном тракте, но при назначении бромгексина внутрь механизм его действия расширяется. Раздражая рецепторы желудка, препарат активирует рвотный центр, что рефлекторно усиливает сокращения бронхиол и мерцательного эпителия (отхаркивающее действие) [9]. Поэтому целью данного исследования стало изучение терапевтической эффективности бромгексина гидрохлорида при оральном и парентеральном введении.

Объекты и методы исследований

Исследования проводились в условиях промышленного комплекса по производству молока, где содержатся коровы голштинской породы. В опыте были задействованы телята в возрасте 4-6 месяцев. Из числа клинически здоровых сформировали группу контроля (№ 1, n=6). В три опытные группы вошли животные, переболевшие бронхопневмонией средней тяжести и получившие соответствующий курс лечения. Результаты их обследования через 2 суток после завершения терапии показали отсутствие специфических клинических симптомов бронхопневмонии, что дало основание для констатации клинического выздоровления. Телятам из опытных групп однократно назначали бромгексин гидрохлорид в форме препарата «Бромгексин-Эгис» (Egis pharmaceuticals, Plc, Венгрия). В группе № 2 (n=10) его назначали внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг, а в группе № 3 (n=10) – в той же дозе, но орально. В группе № 4 (n=10) – «отрицательный» контроль - препарат не назначали. В начале опыта и через 24 часа после введения препарата все животные подвергались комплексному обследованию. Определяли частоту дыхания (ЧДД) и с помощью «Устройства для регистрации звуковых проявлений, функциони-

рования внутренних органов человека и животных» [10] записывали трахеофонограмму. При анализе которой рассчитывали длительность респираторного цикла ($T_{вр}$), вдоха ($T_{ин}$), выдоха ($T_{ех}$) и соотношения фаз ($T_{ин}/T_{ех}$), определяли интенсивность звука на контрольных частотах 200 (L_{200}), 750 (L_{750}), 1000 (L_{1000}) и 1400 (L_{1400}) Гц [3]. Сбор вязкости назального секрета для анализа осуществляли с помощью зондов-тампонов, а подбор методов её исследования был ориентирован на оценку реологических свойств, в частности, с помощью капиллярного вискозиметра определяли вязкость, а методом отрыва на «Разрывном испытательном устройстве» изучали адгезию [3].

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica v6.1 («Star Soft.», США) [11]. Различия между опытными группами оценивали методом парных сравнений, используя **t-критерий Стьюдента**, с признанием их достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований

Результаты обследования телят из группы № 1 подтвердили их здоровое состояние, которое сохранялось в течение всего опыта. Так, в пределах референсного диапазона находились показатели адгезии ($0,98-1,060 \text{ г/см}^2$) и вязкость ($1,180-1,275 \text{ (м}^2/\text{с)} \cdot 10^{-6}$) назального секрета, интенсивность звука на контрольных частотах во время спокойного дыхания (трахеофонография): на частоте 200 Гц ≤ -30 Дб, на 750 Гц ≤ -57 Дб, на 1000 Гц ≤ -62 Дб и на частоте 1400 Гц ≤ -64 Дб.

В сравнении со здоровыми у переболевших телят в начале опыта наблюдалось учащение частоты дыхания (на 30,0–31,2 %), уменьшение соотношения фаз дыхания (на 33,3–34,2 %), продолжительности выдоха (12,5–18,8 %) и вдоха (42,6–46,1 %). Вязкость из назального секрета оказалась на 9,6–10,8 %, а адгезия на 20,8–24,1 % выше показателей контроля. Интенсивность звука на частотах 750 и 1000 Гц превышала верхний диапазон референсных значений.

Таким образом, у всех переболевших телят в начале опыта были выявлены остаточные патологические явления, которые проявлялись умеренной выраженной одышкой, выделением вязкой и липкой мокроты, а также наличием патологических изменений в крупных бронхах (750 Гц) и в бронхах среднего диаметра, не имеющих хрящевого каркаса, а также дольковых бронхах в краниальной доле (1000 Гц) [3].

Таблица 1

Влияние бромгексина гидрохлорида на показатели внешнего дыхания и реологические свойства мокроты у телят

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Группа 4 |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Масса, кг | 148,1±2,31 | 141,5±2,05 | 146,4±1,83 | 143,3±2,33 |
| ЧДД/мин | 26,3±1,20 26,0±1,05 | 34,5±0,85 33,3±0,33* | 34,2±0,68 32,0±1,16* | 34,3±1,65 33,9±1,54 |
| T _{in} , с | 1,15±0,025 1,18±0,024 | 0,64±0,024 0,88±0,030* | 0,66±0,016 0,84±0,010* | 0,62±0,020 0,64±0,024 |
| T _{ex} , с | 0,96±0,008 0,92±0,006 | 0,80±0,012 0,68±0,006* | 0,84±0,011 0,73±0,007* | 0,78±0,019 0,82±0,015 |
| T _{vp} , с | 2,11±0,018 2,10±0,015 | 1,44±0,034 1,66±0,036* | 1,50±0,031 1,57±0,017* | 1,41±0,029 1,46±0,024 |
| T _{in} /T _{ex} | 1,20±0,015 1,28±0,017 | 0,80±0,035 1,29±0,006* | 0,79±0,034 1,15±0,024* | 0,80±0,039 0,79±0,033 |
| L _{200'} , дБ | -45,3±2,72 -44,7±2,45 | -44,9±1,53 -45,7±0,33 | -47,2±1,24 -50,0±1,03* | -46,0±1,16 -44,9±1,09 |
| L _{750'} , дБ | -63,7±0,88 -64,1±0,68 | -53,9±1,23 -69,0±1,00* | -54,7±1,05 -64,3±1,20* | -55,0±1,15 -54,3±1,12 |
| L _{1000'} , дБ | -70,7±1,20 -70,4±1,05 | -59,8±0,95 -72,3±0,33* | -61,2±0,95 -69,0±0,58* | -60,3±0,89 -59,8±0,95 |
| L _{1400'} , дБ | -77,0±2,08 -76,5±2,24 | -73,0±0,45 -73,3±0,67 | -74,4±0,28 -76,3±0,88* | -73,3±0,33 -74,2±0,45 |
| Вязкость, м ² /с*10 ⁻⁶ | 1,202±0,014 1,211±0,016 | 1,318±0,009 1,248±0,018 | 1,321±0,019 1,541±0,024* | 1,332±0,016 1,344±0,013 |
| Адгезия, г/см ² | 1,017±0,016 1,024±0,012 | 1,262±0,010 1,030±0,018 | 1,244±0,014 1,087±0,006* | 1,229±0,019 1,234±0,016 |

Примечание – * - $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными, верхняя строка – исходные данные, нижняя строка – данные через 24 часа.

У телят из группы № 4 (отрицательный контроль) выявленные патологические остаточные явления сохранялись в течение всего периода наблюдения.

В группе № 2 через 24 часа после инъекции раствора бромгексина гидрохлорида в сравнении с исходным уровнем отмечено снижение вязкости назального секрета на 5,3 %, а адгезии на 18,4 %. Анализ фонограммы этих телят показал снижение интенсивности звука на частотах 750 и 1000 Гц соответственно на 28,0 и 20,9 %. Изменения громкости дыхательных шумов на других контрольных частотах оказались недостоверными. Длительность вдоха увеличилось на 37,5 %, а респираторного цикла – на 15,3 %, отношение фаз дыхания стало выше на 61,3 % и достигло уровня здоровых.

После дачи препарата внутрь (группа № 3) отмечено достоверное уменьшение адгезии мокроты на 11,2 %, но увеличение её вязкости на 16,7 %. Анализ трахеофонограммы показал ослабление интенсивности звуков на частотах 200, 750, 1000 и 1400 Гц соответственно на 5,9; 17,6; 12,7 и 2,6 %. Продолжительность респираторного цикла увеличилась на 4,7 % за счёт удлинения

времени вдоха на 27,3 %, а отношение фаз дыхания возросло на 45,6 %, хотя его уровень оказался на 10,2 % ниже здоровых животных.

Таким образом, бромгексин гидрохлорид в общепринятых дозах (0,5 мг/кг м.т.) оказывает влияние на параметры внешнего дыхания и реологические свойства мокроты, что проявляется в уменьшении вязкости и адгезии мокроты с последующей активизацией дренажной функции бронхов, нормализацией соотношения фаз дыхания и снижением выраженности одышки. После инъекции препарата наблюдается более выраженное изменение вязкости мокроты и восстановление патологически изменённых участков респираторного тракта - в крупных бронхах и в бронхах среднего диаметра, не имеющих хрящевого каркаса, а также дольковых бронхах в краниальной доле. В результате восстанавливается ритм дыхания и исчезает одышка, хотя тахипноэ сохраняется. В течение суток после дачи бромгексина внутрь происходит снижение адгезии, но увеличение вязкости мокроты. Данное обстоятельство указывает на то, что изучаемый препарат преимущественно влияет на поверхностно-активные вещества, со-

держатся в секрете, но не на его структуру, образованную молекулами гликопротеинов, протеинов, связанных между собой поперечными дисульфидными, водородными, кальциевыми и электростатическими связями. Инъекция бромгексина вызывает снижение громкости дыхательных шумов в зоне поражения, в то время как после пероральной его дачи интенсивность звука снижается на всех контрольных частотах, что даёт основание предположить рефлекторное воздействие препарата на бронхи, вызванное его раздражающим влиянием на слизистую верхних отделов пищеварительного тракта.

Выводы

Проведённые исследования показали, что бромгексин гидрохлорид оказывает влияние на мукоциллиарную систему и восстанавливает вентиляцию лёгких. Указанный фармакологический эффект при парентеральном назначении препарата достигается за счёт изменения реологических свойств мокроты с преимущественным снижением на её адгезии. При пероральном введении бромгексина имеет место более сложный механизм действия, который помимо снижения адгезии включает в себя воздействие на рецепторы слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта с последующей рефлекторной реакцией бронхов. Несмотря на более сложный механизм действия препарата при его даче внутрь, суммарный эффект на дренажную функцию бронхов оказался слабее, что, вероятно, обусловлено частичной потерей бромгексина в желудочно-кишечном тракте.

Библиографический список

1. Panciera, Roger. J. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia / Roger. J. Panciera, Anthony. W. Confer // *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* – 2010. – Vol. 26. – P. 191 – 214.
2. Респираторные болезни телят: современный взгляд на проблему / С.В. Шабунин, А.Г. Шахов, А.Е. Черницкий, А.И. Золотарев, М.И. Рецкий // *Ветеринария.* – 2015. – № 5. – С. 3 - 13.
3. Методическое пособие по оценке состояния и фармакологической коррекции му-

коциллиарного клиренса при респираторных заболеваниях у крупного рогатого скота / С.В. Шабунин, Ю.Н. Алёхин, М.С. Жуков, И.Р. Никулина. – Воронеж: ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии; изд-во «Истоки», 2017. – 94 с.

4. Joshi, V. Bovine Respiratory Disease – An Updated Review / V. Joshi, V.K. Gupta, O.R. Vinodh Kumar // *Immunol. Immunopathol.* – 2016. – Vol. 18 (2). – P. 86 - 93.

5. Савченкова, Л.В. Адьюнктивная терапия внебольничной пневмонии: необходимость и достаточность / Л.В. Савченкова, М.Н. Саидова, Н.С. Сангинова // *Журнал инфектологии.* – 2016. – Том 8, № 4. – С. 58 - 65.

6. Малыхин, Ф.Т. Применение мукоактивных лекарственных средств в практике терапевта / Ф.Т. Малыхин, А.А. Визель, И.Ю. Визель // *Архивъ внутренней медицины.* – 2013. – № 5 (13). – С. 10 - 15.

7. Гурова, С.В. Перспективы использования дитрима в сочетании с амброксолом в бронхопневмонии телят / С.В. Гурова, В.М. Аксенова // *Пермский аграрный вестник.* – 2016. – № 4 (16). – С. 93 - 97.

8. Конобейский, А.В. Бромодокс и Цианофор – новое в решении проблем сохранности телят в условиях животноводческого комплекса / А.В. Конобейский, Б.В. Пьянов, М.В. Жадан // *Эффективное животноводство.* – 2016. – №8 (129). – С. 50 - 52.

9. Косарев, В.В. Справочник пульмонолога / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – Ростов н/Д: Феникс, 2011. – 445 с.

10. Пат. 169816 Российская Федерация, МПК А61В 7/04. Устройство для регистрации звуковых проявлений функционирования внутренних органов человека и животных / С.В. Шабунин, Ю.Н. Алехин, М.С. Жуков; патентообладатель ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии. - № 2016124513; заявл. 20.06.16; опубл. 03.04.17. Бюл. № 10.

11. Гржибовский, А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // *Наука и здравоохранение.* – 2016. – № 1. – С. 7 - 23.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT WAYS OF BROMHEXINE ADMINISTRATION ON MUCOCILIARY SYSTEM OF CALVES

Alekhin Yu.N., Zhukov M.S.

SSI All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences

394087, Voronezh, Lomonosova st., 114b; tel. : +7 (473) 253-62-10, e-mail: exterapi@yandex.ru

Key words: calves, respiratory diseases, convalescence, bromhexine hydrochloride.

The aim of the study was to study the therapeutic efficacy of bromhexine with oral and peroral administration to cattle in case of respiratory diseases. Calves of 4-6 months old took part in the experiment. Four groups were formed. There were control and negative control groups where bromhexine hydrochloride was not used and 2 test groups, one of which bromhexine hydrochloride was administered intramuscularly and the other - orally in a dose of 0.5 mg / kg of weight. At the beginning of the experiment and 24 hours after the administration of the preparation, all animals underwent complex examination, including tracheophonogram during calm breathing and evaluation of rheological properties of the tracheobronchial secretion. It was found that 24 hours after intramuscular injection of bromhexine hydrochloride sputum adhesion reduced by 18.4%, and the respiratory cycle time increased by 15.3%. After oral administration of the medication, adhesion decreased by 11.2%, and the duration of the respiratory cycle increased by 4.7%, indicating the advantage of the injection method of administration.

Bibliography

1. Panciera, Roger. J. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia / Roger. J. Panciera, Anthony. W. Confer // *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* – 2010. – Vol. 26. – P. 191 – 214.
2. Respiratory diseases of calves: a modern view of the problem / S.V. Shabunin, A.G. Shakhov, A.E. Chernitsky, A.I. Zolotarev, M.I. Retsky // *Veterinary Medicine.* - 2015. - № 5. - P. 3 - 13.
3. Methodological manual on evaluation of condition and pharmacological correction of mucociliary clearance in case of cattle respiratory diseases / S.V. Shabunin, Yu.N. Alekhin, M.S. Zhukov, I.R. Nikulin. - Voronezh: SSI All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences; publishing house «Istoki», 2017. - 94 p.
4. Joshi, V. Bovine Respiratory Disease – An Updated Review / V. Joshi, V.K. Gupta, O.R. Vinodh Kumar // *Immunol. Immunopathol.* – 2016. – Vol. 18 (2). – P. 86 - 93.
5. Savchenkova, L.V. Adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: necessity and sufficiency / L.V. Savchenkova, M.N. Saidova, N.S. Sanginova // *Journal of Infectology.* - 2016. - Volume 8, № 4. - P. 58 - 65.
6. Malykhin, F.T. The application of mucoactive medications in the practice of the therapist / F.T. Malykhin, A.A. Vizel, I.Yu. Vizel // *Archive of Internal Medicine.* - 2013. - № 5 (13). - P. 10 - 15.
7. Gurova, S.V. Prospects of ditrim application in combination with ambroxol in case of calf bronchopneumonia / S.V. Gurova, V.M. Aksenova // *Perm Agrarian Vestnik.* - 2016. - № 4 (16). - P. 93 - 97.
8. Konobeysky, A.V. Bromodax and Cyanophore – the new in solving the problems of calf survivability in the conditions of a livestock complex / A.V. Konobeysky, B.V. Pyanov, M.V. Zhadan // *Efficient animal breeding.* - 2016. - № 8 (129). - P. 50 - 52.
9. Kosarev, V.V. Handbook of pulmonologists / V.V. Kosarev, S.A. Babanov. - Rostov – on – Don : Phoenix, 2011. - 445 p.
10. Pat. 169816 Russian Federation, IPC A61B 7/04. Device for recording sounds of internal organ functioning of man and animals / S.V. Shabunin, Yu.N. Alekhin, M.S. Zhukov; patent holder SSI All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences. - No. 2016124513; appl. 20.06.16; publ. 03.04.17. Bul. № 10.
11. Grzhibovsky, A.M. Descriptive statistics using statistic software packages STATISTICA and SPSS / A.M. Grzhibovsky, S.V. Ivanov, M.A. Gorbatova // *Science and public health.* - 2016. - № 1. - P. 7 - 23.