

Veterinarija
Veterinary medicine
Áâðàððèí àððèÿ

Linkomicino ir kolistino derinio efektyvumo ir toksiškumo tyrimai gydant endometritu sergančias karves ir kiaules

Vytautas Ėpakauskas,
Irena Klimienė,
Pranas Ėakas

Lietuvos veterinarijos akademijos
Veterinarijos institutas,
Instituto g. 2, LT-56115 Kaišiadorys,
el. paštas vspakauskas@yahoo.de

Atlikti antibiotikų linkomicino ir kolistino derinio (linkolistino) eksperimentiniai tyrimai su laboratoriniais gyvūlėliais ir sveikomis bei endometritu sergančiomis karvėmis ir kiaulėmis. Nustatyta, kad preparatas yra mažai toksiškas, nes jo LD₅₀ baltosioms pelytėms yra 7,10 ml/kg, jūrų kiaulytėms 6,60 ml/kg (pagal sausąsias medžiagas – 538,9–579,7 mg/kg).

Nustatant linkolistino antimikrobiną veikimą *in vitro*, didžiausios praskaidrėjusios zonos rastos tose lėkėtėlėse, kuriose buvo pasėti stafilokokai (*S. aureus*). Gerai linkolistinas veikė streptokokus ir ešerichijas. Gydant preparatu pūliuotais endometritais sergančias karves vidutinė gydymo trukmė buvo 14,1 dienos, pasveiko 89,4% sirgusių gyvulių. Gydant linkolistinu metritais sergančias parūšvedes pasveiko 84,0% sirgusių gyvulių. Suđvirkđtus linkolistino, 8 karvėms buvo pastebėti laikini lyties organų sudirginimo požymiai: uodegos pakėlimas, neramumas, kurie tėsdavosi 15–30 minuėių.

Laikant linkolistiną 2 metus 4–20°C temperatūroje, nepakito tirpalo konsistencija, kvapas, o veikliųjų medžiagų kiekiai kito laikinajame farmakopėjos straipsnyje nurodytose ribose.

Raktaþodþiai: linkomicinas, kolistinas, karvės, kiaulės, endometritas, gydymas

ÁVADAS

Didelis (25–83,3%) karvių sergamumas endometritu yra aktuali problema daugelyje ūalių [5, 6, 12]. Mūsų institute atliktais tyrimais nustatyta, kad Lietuvos ūkiuose endometritu serga 11%, o kai kuriose stambiose fermose – net 33,2–48,6% karvių [8]. Endometrito patogenezei svarbios bakterijos, mikroskopiniai grybai ir virusai. Pagrindiniai mikroorganizmai, sukeliantys visų rūdių gyvulių genitalijų infekcijas, yra stafilokokai, streptokokai, enterobakterijos ir *P. aeruginosa* [3, 9]. Endometritus gali sukelti tiek gramteigiamos, tiek gramneigiamos bakterijos. Karvių endometritu serganėioms karvėms gydyti vartojami ávairūs antimikrobiniai preparatai. Antibakterinis preparatas spumosanas buvo efektyvus preparatas endometritams gydyti, taėiau jo sudėtyje buvo nitrofurano grupės preparatas, kuris veterinarijoje jau ne-

naudojamas produkcijos gyvūnams. Atsiþvelgiant á tai Lietuvos veterinarijos institute buvo sukurtas ir išbandytas naujas preparatas – linkolistinas.

Linkolistino sudėtis: 50 g riebalinės suspensijos yra g:

linkomicino hidrochlorido	0,6
kolistino sulfato	0,3
natrio laurilsulfato	1,0
butilhidroksitolueno (BHT)	0,015
emulsiklio (emulsifying wax)	1,25
saulėgráþų aliejaus	20,0
skysto parafino	21,57

Preparato veikliosios medžiagos yra linkomicinas ir kolistinas (A. T. Chemical, Kinija). Linkomicinas – natūralus linkozamidas, bakteriostatiškai veikiantis gramteigiamus kokus (stafilokokus, streptokokus, pneumokokus), klostridijas, leptospiras, bruceles, rau-

donligės sukėlėjus ir mikoplazmas [7, 15, 16]. Antibiotikas slopina bakterijų baltymų sintezą, geriau veikia silpnai ėarminėje aplinkoje. Kolistino sulfatas (polimiksinas E) yra polipeptidinis antibiotikas, kuris baktericidiškai veikia ekstraceliulariai esančius mikroorganizmus jė proliferacijos ir ramybės stadijoje. Kolistino sulfatas stipriau veikia gramneigiamus mikroorganizmus: klebsieles, salmonelas, pastereles, ėėrichijas, ėaliamėlė pseudomonė [8]. Ā gimdė suėvirkėtas preparatas blogai rezorbuojasi, todėl paveikia tik gimdos mikroflorė. Kadangi riebalai greitai oksiduojami, pasigamina kenksmingi produktai, todėl pavartotas antioksidantas butilhidroksitoluenas (BHT). Cetostearilo spirito darinys pavartotas kaip emulsiklis riebalinei suspensijai.

TYRIMŖ METODIKA

Linkolistino sukeliamo ūminio toksiėkumo bandymai atlikti su baltosiomis pelytėmis ir jūrė kiaulytėmis probit – analizės metodu, pasiūlytu M. Litėfildo ir K. Vilkoksono [18]. Pelės svėrė nuo 20 iki 25 g, jūrė kiaulytės – nuo 360 iki 410 g. Bandymui sudarytos penkios baltėjė peliė grupės po 10 gyvulėliė kiekvienoje ir penkios jūrė kiaulyėiė grupės po 5 gyvūnėlius kiekvienoje. Kiekvienai pelei ir jūrė kiaulytei Ā pilvo ertmė suėvirkėtas preparatas. Preparato dozės nurodytos 1 lentelėje. Suėvirkėtus preparato, 10 parė stebėta, kaip gyvūnėliai jauėiasi. Nugaiėė gyvūnėliai buvo skrodėiami, apėiūrimi jė vidaus organai.

Vietinis preparato veikimas tirtas sulaėinus preparato Ā 3 triuėiė akis. Kiekvienam gyvulėliui linkolistino laėinta Ā vienė akė o kita palikta kontrolinė. Po preparato vartojimo 5 dienas triuėiai tirti kliniškai.

Linkolistino antibakteriniam poveikiui nustatyti *in vitro*, *E. coli*, *Candida albicans*, *S. aureus*, *Str. dysgalactiae* kultūros ėėtos Ā mėgintuvėlius su maitinamuoju sultiniu (Todd Hewitt Broth, BBL, Cockeysville, USA). Jė suspensija paruoėta tokia, kad matuojant makfarlandometru mikroorganizmė koncentracija bėtė pagal drumstumo standartė 0,5 MacFarland. Ėiė kultūrė po 100 μ l pasėta Ā Petri lėkėtelės su Miulerio–Hintono agaru (Mueller-Hinton II Agar, BBL, Cockeysville, USA). Lėkėtelės (neapverstos) palaikytos 15 minuėiė termostate 37°C temperatūroje. Ant kiekvienos Petri lėkėtelės agaro su ūpsėta mikroorganizmo kultūra pavirėiaus ūpdėti 6 filtrinio popieriaus diskeliai (skersmuo 7 mm), suvilgyti linkolistino tirpale. Lėkėtelės su kultūromis ir diskeliais inkubuotos termostate 37°C temperatūroje 24 valandas. Tada slankmaėiu matuotos praskaidrėjusios zonos ir ėvertintos pagal NCCLS rekomendacijas ir kriterijus.

Linkolistino gydymo efektyvumui *in vivo* nustatyti analogė principu buvo atrinktos 2 karviė grupės. Ā bandomėjė grupė ir kontrolinė grupė atrinktos 36

karvės, serganėios katariniu-pūliuotu endometritu. Bandomosios grupės karvės gydytos linkolistinu, kontrolinės grupės karvės – spumosanu. Karvės gydytos kol pasveiko. Bandymo metu karvės tirtos kliniškai, nustatytas laikotarpis nuo apsiverėiavimo iki rujos, apsivaisinimo indeksas, servis periodo trukmė, gydymo efektyvumas. Tyrimai buvo atliekami Kauno r. Lietuvos veterinarijos akademijos praktinio mokymo centro karviė fermose ir Kaiėiadoriė r. ūkininkė fermose.

Linkolistino efektyvumui gydant kiauliė endometritė nustatyti analogė principu atrinktos 100 metritais serganėios kiaulės, kurias paskirstėme Ā bandomėjė ir kontrolinė grupė. Bandomosios grupės 50 kiauliė gydyta linkolistinu (preparatas ėvestas Ā gimdė po 50 ml), kontrolinės grupės 50 kiauliė – spumosanu (pagal naudojimo instrukcijė). Kiaulės gydytos kol pasveiko. Bandymo metu kiaulės tirtos kliniškai, nustatytas gydymo efektyvumas, apsivaisinimo indeksas. Tyrimai buvo atlikti Kupiėkio r. Laisvės TGI.

Preparato stabilumas tirtas 24 mėnesius. Paga mintas ir iėfasuotas Ā 100 ml talpos stiklo buteliukus preparatas laikytas patalpoje, esant kambario temperatūrai. Linkolistino analizė (fiziniai ir cheminiai rodikliai, veikliėjė medėiagė tapatybės reakcijos ir kiekliai) atlikta padėjimo saugojimui dienė ir praėjus 3, 6, 9, 12 mėnesiams. Nustatyta, kaip saugojimo metu kinta preparato kokybė.

Tyrimo rezultatai ir statistikos duomenys apskaiėiuoti naudojant kompiuterinė programė „Sigma Plot“ (1986–1994; Jandel Corporation, Version 1.02 a). Buvo apskaiėiuoti gautė duomenė aritmetiniai vidurkliai (M), absoliuti paklaida (m), patikimumo koeficientas (*p*). Skirtumo tarp grupė patikimumo kriterijui (*p*) nustatyti taikytas Stjudento daugybinio palyginimo metodas. Skirtumas buvo laikomas statistiškai patikimu, jei $p < 0,05$.

TYRIMŖ REZULTATAI

Baltosios pelės ir jūrė kiaulytės, gavusios linkolistino, buvo nejudrios, apsnūdusios, maėai ėdė. Suėvirkėtus preparato, daėniausiai gyvulėliai gaiėo pirmė ir antrė parė. Iėskrostė gyvulėliė pilvo ertmėje aptikta nesirezorbavusio preparato. Pastebėta, kad tose vietose, kuriose suėvirkėta preparato, audiniai parudavė, pilvaplėvė ir ėarnos paraudusios, inkstai hipermiėki. Tyrimais nustatėme ėitokius ūmaus toksiėkumo parametrus: baltosiomis pelytėms – LD₅₀ – 7,10 ml/kg, jūrė kiaulytėms – LD₅₀ – 6,60 ml/kg (1 lentelė).

Linkolistino antimikrobinio veikimo duomenys pateikti 2 lentelėje. Iė lentelės duomenė matyti, kad aplink linkolistinu sumirkytus diskelius didėiausias praskaidrėjusios zonos (30,24 \pm 0,52 mm) nustatytos tose lėkėtelėse, kuriose buvo pasėti stafilokokai (*S. aureus*). Gerai linkolistinas veikė taip pat strep-

1 lentelė. Linkolistino sukkelto ūmaus toksiskumo parametrai

Dozė ml/ kg	Poveikis % (S)	Matomas poveikis % (L)	Laukiamas poveikis	S ir L skirtumas	Dėmesys X ²	Bandomojo reikšmė x ²	X ² reikšmė, kai p = 0,05	Patikimumo ribos LD ₅₀		Toksiskumo parametrai ml/kg					
								S	N	f	ED ₅₀	LD ₀	LD ₁₆	LD ₃₀	LD ₈₄
6,0	1/10	10,0	9,0	1,0	0,0015	0,215	7,82	1,12	20	1,075	4,40	6,30	7,10	8,00	11,0
6,6	3/10	30,0	27,0	3,0	0,005								(6,60– 7,63)		
7,3	5/10	50,0	56,0	6,0	0,015										
8,4	9/10	90,0	90,0	0,0	-										
10,0	10/10	99,9	99,7	0,0	0,019										
5,0	0/5	0,3	1,0	0,7	0,015	0,180	7,82	1,12	15	1,09	4,4	5,8	6,6	7,2	9,6
6,0	1/5	20,0	18,0	2,0	0,003									(6,05– 7,19)	
6,85	3/5	60,0	59,0	1,0	-										
7,28	4/5	80,0	82,0	2,0	0,003										
8,00	5/5	99,0	97,0	2,0	0,015										

tokokus (praskaidrėjusios zonos plotis $23,05 \pm 1,43$ mm). Ežerichijas ir enterokokus linkolistinas anti-bakteriškai veikė vienodai (praskaidrėjusios zonos plotis atitinkamai $20,19 \pm 0,52$ mm ir $20,06 \pm 0,63$, $p > 0,05$).

Tiriant vietinį preparato veikimą nustatyta, kad triuđiø akys, á kurias buvo lađinta preparato, 5–6 val. aðarojo, buvo paraudusi vokø gleivinė. Dirginimo poþymiai 2 triuđiams pranyko po 15, vienam triuđiui – po 20 val. po preparato lađinimo (3 lentelė).

4 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad gydant pūliuotu endometritu serganėias karves linkolistinu vidutinė gydymo trukmė buvo 14,1 dienos, o naudojant spumosaną – 17,3 dienos. Taip pat buvo reikalingas ir mažesnis ðvirkðtimø skaičius (atitinkamai 2,1 ir 3,4 karto). Po gydymo bandomoje grupėje pasveiko 17 (89,4%) karviø, kontrolinėje – 14 (82,3%) karviø. Sudvirkðtus linkolistino, 8 karvėms buvo pastebėti laikini lyties organø sudirginimo poþymiai: uodegos pakėlimas, neramumas, kuris tæsdavosi 15–30 minuėiø. Kitø ðalutiniø preparato veikimo poþymiø nebuvo.

Karviø servis periodas gydant linkolistinu buvo vidutiniškai $92,7 \pm 7,1$ dienos, o gydant spumosanu – $75,3 \pm 5,9$ dienos. Sveikø (kontroliniø) karviø servis periodas buvo 91,6 dienos.

5 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad gydant kiauliø metritis (bandomoji gr.) linkolistinu pasveiko 84,0% sirgusiø gyvuliø. Gydant kiaules spumosanu pasveiko 82,0% sirgusiø kiauliø. Gydant linkolistinu, 25 kiaulės pasveiko po vienkartinės preparato dozės, 25 kiaulės – pakartojus gydymà po 3 dienø. Ðie duomenys rodo, kad linkolistinà galima efektyviai vartoti endometritu serganėioms karvėms gydyti.

6 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad laikant linkolistinà 2 metus 4–20°C temperatūroje, nepakito tirpalo konsistencija, kvapas, o veikliøjø medþiagø kiekiai kito farmakopėjos straipsnyje nurodytose ribose. Tyrimais nustatėme, kad linkolistino tinkamumo vartoti laikas yra ne trumpiau kaip 2 metai.

REZULTATØ APTARIMAS

Endometritu serganėioms karvėms gydamos daugeliu antimikrobinø preparatø, kurie ðvirkðèiami á gimdà. Besaikiai ar neteisingai naudojant antibiotikus gyvūnams gydyti bakterijos prisitaiko ir tampa atsparios [1, 11, 13, 14]. Vis dažniau skelbiami duomenys apie bakterijø atsparumà penicilinams, tetraciklinams, aminoglikozidams ir kitø grupiø antibiotikams [2, 9, 14]. Naujø antimikrobinø medþiagø kùrimas uþtikrina tik laikinà efektà gydant gyvūnø ligas. Todėl ieðkoma kitø būdø, kaip efektyviai panaudoti jau turimas antimikrobines medþiagas. Vienas tokiø būdø – tai ávairiø antimikrobinø medþiagø derinimas, kai kelios medþiagos ið karto veikia skirtingas bakterijø sistemas arba veikia tà paėià sistemà, taėiau gerokai stipriau.

2 lentelė. Linkolistino antimikrobinis poveikis (*in vitro*)

Preparatas	Praskaidrėjusios zonos plotis mm				
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Str. dysgalactiae</i>	<i>C. albicans</i>	Enterokokai
Linkolistinas	22,30	32,10	23,25	12,00	17,80
	20,75	30,45	24,90	15,05	19,00
	18,80	28,20	28,30	15,00	20,30
	19,00	34,65	19,35	11,80	22,25
	20,30	27,85	19,00	17,10	20,00
	20,00	28,20	23,50	15,20	21,05
M ± m	20,19 ± 0,52	30,24 ± 1,11	23,05 ± 1,43	14,16 ± 1,31	20,06 ± 0,63

3 lentelė. Vietinis linkolistino poveikis triušio akiai

Triušis	Akies vokø gleivinės būklė praėjus valandoms po preparato lašimo			
	5	10	15	20
I	Akis ašaroja, gleivinė paraudusi	Gleivinė paraudusi	Gleivinė normali	Gleivinė normali
II	Akis ašaroja, gleivinė paraudusi	Gleivinė paraudusi	Gleivinė normali	Gleivinė normali
III	Akis ašaroja, gleivinė paraudusi	Gleivinė paraudusi	Gleivinė paraudusi	Gleivinė normali

4 lentelė. Linkolistino efektyvumas gydant endometritu sergančias karves

Preparatas	Karviø skaièius	Vid. gydymo trukmė (dienos)	Gydyta kartø	Laikotarpis nuo apsiveršavimo iki rujanos (dienos)	Apsivaisinusiø karviø (%)	Apsivaisinimo indeksas	Pasveiko karviø		Servis periodas (dienos)
							N	%	
Linkolistinas	19	14,1 ± 1,7	2,1	95,1 ± 1,6	77,7	1,4 ± 0,1	17	89,4	92,7 ± 7,1
Spumosanas	17	17,3 ± 2,5	3,4	97,1 ± 3,4	72,0	1,2 ± 0,1	14	82,3	75,3 ± 5,9

5 lentelė. Linkolistino efektyvumas gydant metritu sergančias paršavedes

Preparatas	Kiauliø skaièius	Vid. gydymo trukmė (dienos)	Ėvirkðtimø skaièius	Po 1-ojo sėklinimo apsiparðiavo kiauliø (%)	Pasveiko kiauliø	
					skaièius	%
Linkolistinas	50	6,1 ± 1,7	1,5	70,7	42	84,0
Spumosanas	50	7,3 ± 2,5	2,0	68,0	41	82,0

6 lentelė. Linkolistino stabilumo analitinio duomenø rezultatai

Kontrolės data Serijos Nr. 020504	Kontrolės rodikliai						Išvada
	pavidalas, spalva	kvapas	linkomicino tapatybės reakcija	kolistino tapatybės reakcija	linkomicino hidrochlorido kiekis g	kolistino sulfato kiekis g	
	gelsva suspensija	aliejaus	teigiama	teigiama	0,53–0,63	0,28–0,32	
2002 02 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,61	0,30	Tinka
2002 05 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,61	0,30	Tinka
2002 08 01	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,61	0,30	Tinka
2003 11 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,61	0,30	Tinka
2003 02 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,59	0,30	Tinka
2003 05 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,59	0,29	Tinka
2003 08 03	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,58	0,29	Tinka
2003 11 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,57	0,29	Tinka
2004 02 04	Atitinka	Atitinka	Teigiama	Teigiama	0,56	0,29	Tinka

Tyrimo rezultatai parodė, kad linkomicino ir kolistino derinys veikia sinergistiškai gramteigiamas (stafilokokus ir streptokokus) ir gramneigiamas bakterijas. Tai paaiškinama tuo, kad kolistinas pakeičia mikroorganizmų citoplazmos membranos paviršiaus šampimą ir ji pasidaro laidesnė, todėl padeda prasiskverbti kitiems antibiotikams, kurie veikia citoplazmos baltymų sintezę ribosomose [9, 10, 16].

Tyrimo rezultatai rodo, kad linkolistinas yra mažai toksiškas, nes jo LD₅₀ yra 6,60–7,10 ml/kg (pagal sausąsias medžiagas – 538,9–579,7 mg/kg), o pagal farmakopėją ir chemoterapiją vaistinės medžiagos, kurių LD₅₀ yra tarp 500 ir 5000 mg/kg, priklauso mažo toksiškumo grupei. Gauti tyrimai rodo, kad preparatas priskirtinas mažai toksiškiems junginiams.

Linkomicino ir kolistino derinys efektyviai gydė endometritais sergančias karves ir kiaules. Didelė antibiotikų endometritais sergantiems gyvūnams gydyti efektyvumą tyrė bei gavo panašius rezultatus ir kiti autoriai [4, 15, 17].

IŠVADOS

1. Linkolistinas yra mažai toksiškas, nes jo LD₅₀ baltsiūsiams pelytėms yra 7,10 ml/kg, jūrų kiaulytėms 6,60 ml/kg (pagal sausąsias medžiagas – 538,9–579,7 mg/kg).

2. Nustatant linkolistino antimikrobiną veikimą *in vitro* didžiausios praskaidrėjusios zonos nustatytos tose lėkštelėse, kuriose buvo pasėti stafilokokai (*S. aureus*). Gerai linkolistinas veikė streptokokus (praskaidrėjusios zonos plotis 15,34 ± 2,33 mm), grybelius (praskaidrėjusios zonos plotis 15,34 ± 2,33 mm) ir ešerichijas (praskaidrėjusios zonos plotis 12,12 ± 1,69 mm). Linkolistinas mikrobus veikia bakteriostatiškai.

3. Gydant linkolistinu pūliuotais endometritais sergančias karves vidutinė gydymo trukmė buvo 14,1 dienos, o naudojant spumosaną F – 17,3 dienos. Bandojoje grupėje pasveiko 17 (89,4%) karvių, kontroliuotose – 14 (82,3%) karvių. Gydant linkolistinu metritais sergančias paršavedes pasveiko 84,0% sirgusių gyvulių. Linkolistiną galima efektyviai vartoti gimdos uždegimais sergančioms karvėms ir kiaulėms gydyti.

4. Sulašintas linkolistinas triušiams akis, 10–15 val. veikia vietinai (akis ašaroja, parausta gleivinė). Sudirgintus linkolistino, 8 karvėms buvo nustatyti laikini lyties organų sudirginimo požymiai: uodegos pakėlimas, neramumas, kurie išdavo 15–30 minučių. Kitose dalutiniuose preparato veikimo požymio nebuvo.

5. Laikant linkolistiną 2 metus 4–20°C temperatūroje, nepakito tirpalo konsistencija, kvapas, o veikliųjų medžiagų kiekiai kito laikinajame farmakopėjos straipsnyje nurodytose ribose. Tyrimais nustatėme, kad linkolistino tinkamumo laikas yra ne trumpiau kaip 2 metai.

Literatūra

- Brooks G. Comparison of two intrauterine treatment of bovine endometritis // *Veterinary Record*. 2000. Vol. 146. P. 25–32.
- Catry B., Laevens H., Devriese L. A. et al. Antimicrobial resistance in livestock (Review article) // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2003. Vol. 26. P. 81–93.
- Caudle A., Dowas M., Miller-Liebl D. et al. Using paracervical cultures to diagnose vaginal and uterine infectious diseases // *Journal of Veterinary Medicine*. 1994. N 7. P. 1040–1045.
- Drillich M., Beetz O., Pfützner A. et al. Evaluation of a Systemic Antibiotic Treatment of Toxic Puerperal Metritis in Dairy Cows // *Journal of Dairy Science*. 2001. Vol. 84. P. 2010–2017.
- Esslemont R. J., Peeler E. J. The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health // *British veterinary journal*. 1993. Vol. 149. P. 537–547.
- Gilbert O. Bovine endometritis. The burden of proof // *Cornell Veterinary Journal*. 1992. Vol. 82. P. 11–13.
- Leclercq R., Carlier C., Duval J. et al. Plasmid-mediated resistance to lincomycin by inactivation in *Staphylococcus haemolyticus* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1985. Vol. 28(3). P. 421–424.
- Levin A. S., Barone A. A., Penco J. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* // *Clinical Infectious Diseases*. 1999. Vol. 28. P. 1008–1011.
- Masiulis M., Dilinskas H., Diugždaitė J. ir kt. Mikrobiologinis karvių lochijų tyrimas // *Veterinarija ir zootechnika*. 2003. T. 21(43), P. 25–28.
- Mockeliūnas R. Karvių sergamumas endometritu respublikoje // *Jaunųjų mokslininkų tiriamieji darbai gyvulininkystėje (konf. tezės)*. 1989. P. 19–20.
- O'Neill A. J., Cove J. H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus* // *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. 2001. Vol. 47. P. 647–650.
- Olson J. D. Metritis/Endometritis: Medically sound treatment // *Bovine Practitioner*. 1996. Vol. 29. P. 8–14.
- Peterson L. R., Shanholtzer C. J. Tests for bactericidal effects of antimicrobial agents: technical performance and clinical relevance // *Clinical Infectious Diseases*. 1998. Vol. 27(1). P. 28–32.
- Piddock L. Does the use of antimicrobial agent in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996. Vol. 38. P. 1–3.
- Smith B. I., Donovan G. A., Littell R. et al. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis // *Journal of Dairy Science*. 1998. Vol. 81. P. 1555–1562.
- Ungemach F. R. Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Konsequenzen und rationaler Umgang // *Tierärztliche Praxis*. 1999. Vol. 27(G). S. 335–440.
- Whitacre M. D. Intrauterine infusion in the postpartum dairy cow // *Journal of Veterinary Medicine*. 1992. Vol. 87. P. 376–381.

18. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Изд. мед. лит., 1963. 148 с.

Vytautas Špakauskas, Irena Klimienė, Pranas Đakys

INVESTIGATIONS OF EFFICACY AND TOXICITY OF LINKOMYCIN AND KOLISTIN FOR TREATMENT OF ENDOMETRITIS IN COWS AND SOWS

Summary

The preparation Linkolistin (linkomycin+ kolistin) for treatment of endometritis in cows was tested for efficacy at the Lithuanian Veterinary Institute on the cow farm of Kaunas LVA Practical Training Centre and on an individual farm of Kaišiadorys district in 2002–2003. The antimicrobial activity of the preparation *in vitro* was examined by the method of diffusion in agar. The efficacy of the preparation was estimated by comparing the number of cases and the duration of disease as well as the number of animals that recovered in control and experimental groups.

Experiments of acute toxicity of Linkolistin were performed with nonlinear white mice and guinea-pigs by the method of probit-analysis proposed by Lichtfield and Wilcoxon (1963). Investigations revealed the following main toxicity parameters for linkolistin: in white mice LD₅₀ – 7.1 ml/kg of body weight, in guinea-pigs 6.6 ml/kg.

Linkolistin *in vitro* is most efficient against *Staphylococcus* (sensitivity zone 30.24 ± 1.11 mm), rather efficient against *Streptococcus* (sensitivity zone 23.05 ± 1.45 mm) and against *E. coli* (sensitivity zone 20.19 ± 0.52 mm).

Of the total of 10 treated cows, 8 recovered from endometritis. The recovery was confirmed by clinical trials. From 50 sows treated with Linkolistin against endometritis, 42 recovered (84% efficacy).

Key words: linkomycin, kolistin, cow, sow, endometritis, treatment

Витаутас Шпакаускас, Ирена Климене, Пранас Шакис

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ЛИНКОМИЦИНА И КОЛИСТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОВ И СВИНЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИТОМ

Резюме

В хозяйствах Литвы проведены исследования эффективности и токсичности линколистина, в состав которого входят антимикробные вещества линкомицин и колистин. Параметры острой токсичности определены методом Литчфилда и Уилкоксона (Беленький, 1963), чувствительность микроорганизмов к линколистину установлена методом диффузии в агар, эффективность препарата установлена по результатам лечения 18 коров и 50 свиней, больных эндометритом.

Установлено, что ЛД₅₀ для белых мышей составляет 7,10 мл/кг, для морских свинок – 6,60 мл/кг. Линколистин *in vitro* хорошо действовал на стафилококки (*S. aureus*), стрептококки и эшерихии. При лечении 18 коров, больных гнойным эндометритом, установлена 89,4%-ная эффективность препарата. Из подвергнутых лечению 50 свиней, больных эндометритом, выздоровело 84,0% животных. Отмечено незначительное местное раздражение слизистой оболочки матки через 15–30 минут после введения препарата.

Ключевые слова: линкомицин, колистин, коровы, свињи, эндометрит, лечение