

паратом с продленным действием в вымя овец в период засушения положительно повлиял на их здоровье как во время нефункционирующей железы, так и в первые 2 недели следующей лактации.

Malinowski E., Krzyżanowski J., Wawron W., Gluszek J., Orlik S. — Therapeutic and prophylactic administration of antibiotics into udders of sheep lactation ending

The examinations were carried out on 1050 sheeps. In 60 animals with chronic and subclinical mastitis a 0.4% water solution of detreomycin was administered. The drug was given after lambs separation twice in the interval of 24 hours in a dose of 40 ml per 1/2 udder. Further 45 sheeps with chronic and sub-

clinical mastitis were treated with Ilcocillin DC. Following lambs separation the drug was administered once using 1/2 part of the amount contained in the tube-syringe per one half of the udder. Other animals were used to assess the effect of Syntarpen-Polfa (665 animals) and Ilcocillin DC (40 animals) on the health state of udders compared with control group (240 animals). It was found that chronic and subclinical mastitis diagnosed in sheep during lactation, could be cured effectively after lambs separation. In addition, it was stated that prophylactic administration of antibiotics or longer action into udders in sheep in the period of drying influenced the health state advantageously both during the lack of udder activity as in the first two weeks of the next lactation.

MARIAN KONDRACKI, ZYGMUNT PEJSAK*

Oporność na apramycynę i jej skuteczność w profilaktyce i terapii kolibakteriozy prosiąt

Pracownia Badania Chorób Młodych Zwierząt i Zakład Badania Chorób Świń
Instytutu Weterynarii, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

W związku z występowaniem i narastaniem zjawiska oporności wśród bakterii na powszechnie stosowane chemioterapeutyki istnieje tendencja do wprowadzania w lecznictwie nowych antybiotyków. Jednym z nich jest apramycyna. Należy ona do grupy antybiotyków aminocyklicznych, którą otrzymano w wyniku fermentacji szczepu *Streptomyces tenebrarius* (7). Uważana jest za skuteczny lek przede wszystkim przeciw zakażeniom drobnoustrojami z rodziny *Enterobacteriaceae* i w związku z tym zalecana jest głównie w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego u prosiąt i cieląt (2, 3, 8, 10, 14). W formie komercyjnej apramycyna ukazała się w postaci preparatu „Apralan” produkcji Eli Lilly Int. Co. Dotychczasowe wyniki badań krajowych wskazują na wrażliwość flory bakteryjnej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego cieląt na ten antybiotyk (5) oraz na wysoką jego skuteczność w terapii kolibakteriozy i salmonelozy kurcząt (4).

Celem niniejszej pracy było określenie tempa narastania i trwałości oporności nabytej na apramycynę wśród bakterii z rodzaju *Escherichia* i *Salmonella*, a także ocena skuteczności tego antybiotyku w profilaktyce i leczeniu kolibakteriozy prosiąt.

Materiał i metody

Przedmiotem badań *in vitro* były szczepy *E. coli* i *Salmonella choleraesuis* wyisobnione z przypadków chorób prosiąt. W badaniach tych — z uwagi na pokrewieństwo grupowe — oprócz apramycyny uwzględniono w celach porównawczych streptomycynę i neomycynę. Określano następujące parametry: a) szybkość nabywania oporności, b) trwałość nabytej oporności, c) oporność krzyżową.

Szybkość nabywania oporności oznaczano na 5 szczepach *E. coli* i 5 szczepach *Salmonella choleraesuis*

przez pasażowanie ich na bulionie zwykłym z dodatkiem poszczególnych antybiotyków o stężeniu wzrastającym do 50 mcg/ml.

Trwałość nabytej oporności określano poprzez pasaż „wsteczne” bakterii o nabytej uprzednio oporności *in vitro* na pożywkach bez dodatku antybiotyków. Stopień rewersji sprawdzano każdorazowo na podłożu z dodatkiem badanych preparatów.

Oporność krzyżową między apramycyną a neomycyną i streptomycyną przebadano metodą seryjnych rozcieńczeń w bulionie na 5 szczepach *E. coli* i 5 z rodzaju *Salmonella* o nabytej uprzednio oporności na 50 mcg/ml. Określano stopień wrażliwości na jeden z antybiotyków, szczepów opornych na drugi. Ponadto porównywano metodą krążkową stopień trwałości 50 szczepów *E. coli* i 50 z rodzaju *Salmonella* wyisobnionych z terenowych przypadków chorobowych.

Badania *in vivo* dotyczyły: a) obserwacji nad narastaniem oporności przez *E. coli* w przewodzie pokarmowym prosiąt, b) efektu profilaktycznego stosowania apramycyny, c) efektu leczniczo-profilaktycznego stosowania wymienionego antybiotyku.

Wpływ doustnego podawania apramycyny na narastanie oporności wśród bakterii *E. coli* w stosunku do niej samej jak również do pokrewnych grupowo antybiotyków, tj. streptomycyny i neomycyny, oznaczano na 12 prosiątach w wieku 6—7 tygodni. Prosiątom tym podawano przez 5 dni apramycynę w ilości 12 mcg/kg m.c. Materiał do badań stanowił wymaz kału z prostnicy, który pobierano przed oraz po stosowaniu apramycyny i posiewano na podłożu McConkeya. Z każdej próby wybierano losowo 10 kolonii i określano metodą seryjnych rozcieńczeń w bulionie oporność *E. coli* na wymienione antybiotyki.

Efekt profilaktycznego stosowania apramycyny na zdrowotność prosiąt w okresie odsadzania przebadano w PGR „N”. Badania wykonano ogółem na 716 zwierzętach. Grupę doświadczalną otrzymującą apramycynę w postaci preparatu Apralan Soluble stanowiło 567 prosiąt; grupę otrzymującą leki z wyboru (Trimerazin + Endofuran) — 72 i grupę kontrolną (bez stosowania preparatów antibakteryjnych) — 77 zwierząt. Wymienione preparaty podawano doustnie przez 6 dni w następujących dawkach: apramycyna — 12 mg/kg m.c., Trimerazin — 2 g + Endofuran — 1 g/na zwierzę. Okres obserwacji, w którym uwzględniono wskaźnik zachorowalności, liczbę padnięć i przyrosty masy ciała trwał od 6 do 9 tygodni życia.

Efekt leczniczo-profilaktycznego działania apramycyny przebadano w PGR „N” ogółem na 372 prosiętach w okresie od urodzenia do 14 dnia życia. Prosięta poddane obserwacji pochodziły z 37 miotów liczących 8—12 sztuk, wśród których wystąpiły objawy biegunki. Badania bakteriologiczne z narządów wewnętrznych zwierząt padłych, wykonane w ZHW, wskazywały na zakażenie *E. coli*. Grupę doświadczalną otrzymującą apramycynę (Apralan Soluble) stanowiło 165 prosiąt (17 miotów), jedną grupę porównawczą otrzymującą Deteriomycynę — gel — 103 (10 miotów) i drugą grupę porównawczą otrzymującą Sulfatyl — 104 prosiąt (10 miotów).

Wymienione preparaty podawano doustnie przez 6 dni w następujących dawkach: apramycyna 12 mg/kg m.c., Deteriomycyna-gel 50 mg substancji czynnej/kg m.c., Sulfatyl — 120 mg/kg m.c. Obserwacje dotyczyły klinicznego przebiegu choroby i przyrostu masy ciała. Uzyskane wyniki porównywano do średniej stosując poziom istotności $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

Wyniki badań przedstawione w tab. 1 wykazały, że minimalne stężenie apramycyny hamujące wzrost *E. coli* i *Salmonella choleraesuis* było podobne do minimalnego stężenia hamującego (MIC) streptomycyny. Wszystkie badane bakterie były wrażliwe na stężenia 1—7 mcg/ml tychże antybiotyków, podczas gdy w przypadku neomycyny wartość ta była niższa i wynosiła 0,5—1 mcg/ml.

Narastanie oporności wśród wymienionych bakterii na apramycynę było nieco wolniejsze od tempa wzrostu oporności na streptomycynę, a znacznie szybsze w porównaniu do neomycyny. W celu uzyskania szczepów opornych na 50 mcg/ml apramycyny trzeba było wykonać średnio 7,3 (*E. coli*) i 6,5 (*Salmonella*) pasaży, streptomycyny odpowiednio 6,4 oraz 3 pasaży, podczas gdy na neomycynę oporność na stężenie 50 mcg/ml narastała dopiero po 15—28,6 pasażach. Uzyskane wyniki różnią się więc w pewnym stopniu od danych przedstawionych przez Ose (9). Autor ten, wykonując 10 pasaży ze szczepami *E. coli* i *Salmonella* wykazał podo-

bienstwo w tempie narastania oporności między apramycyną a neomycyną. W stosunku do tych antybiotyków zakres oporności nie zmieniał się bądź też wzrastał nieznacznie z 3,12 lub 1,56 do 6,25 mcg/ml, podczas gdy w przypadku streptomycyny oporność na 50 i więcej mcg/ml narastała już po drugim pasażu.

Wykonane badania *in vitro* wykazały również, że oporność na apramycynę ma w zasadzie charakter trwały. Spośród badanych szczepów (z wyjątkiem jednego) 50 pasaży „wstecznych” nie zmieniło stopnia nabytej oporności. Na stabilność oporności na apramycynę wskazał również Walten (12).

Badania nad opornością krzyżową wykonane na 10 szczepach (*E. coli* i *Salmonella*) wykazały, że szczepy oporne na apramycynę w stężeniu 50 mcg/ml były w mniejszym stopniu oporne na neomycynę i streptomycynę; zakres wrażliwości tych szczepów na neomycynę wynosił 15—40 mcg/ml, natomiast na streptomycynę 12—45 mcg/ml. Natomiast szczepy o nabytej oporności na neomycynę były oporne na apramycynę, podczas gdy szczepy oporne na streptomycynę wykazywały wrażliwość na apramycynę w stężeniu 7—25 mcg/ml. Uzyskane wyniki wskazują więc na częściową oporność krzyżową między badanymi antybiotykami.

Z kolei badania porównawcze wykonane łącznie na 100 szczepach *E. coli* i z rodz. *Salmonella* wykazały, że stopień oporności na apramycynę odpowiadał stopniowi oporności na neomycynę; ilość szczepów wrażliwych (w różnym stopniu) przekraczała 90%. Zależności tej nie zaobserwowano przy porównywaniu apramycyny ze streptomycyną. Podobne wyniki uzyskali także Ryden i wsp. (11). Autorzy ci wykonując badania porównawcze z 300 szczepami bakteryjnymi (szczególnie *E. coli* i *Salmonella*) wskazali na zbliżony odsetek szczepów wrażliwych na apramycynę (90%) i neomycynę (93%), podczas gdy wrażliwych na

Tab. 1. Narastanie oporności *in vitro* u *E. coli* i *Salmonella* na apramycynę (A), streptomycynę (S) i neomycynę (N)

Oznaczone parametry	<i>E. coli</i>			<i>Salmonella</i>		
	A	S	N	A	S	N
Oporność początkowa (MIC)	1—5	1—5	0,5—1	1—7	3—7	0,5
Średnia liczba pasaży	7,3 (6—9)	6,4 (5—8)	15 (12—19)	6,5 (6—9)	3 (2—4)	28,6 (28—33)

Tab. 2. Wpływ doustnego podawania Apralanu na oporność *E. coli* w przewodzie pokarmowym prosiąt (n=12)

Rodzaj antybiotyku	Zakres oporności przed leczeniem (mcg/ml)	Zakres oporności po leczeniu (mcg/ml)	Prosięta zawierające <i>E. coli</i> o oporności zwiększonej		Kolonie o oporności zwiększonej	
			liczba	%	liczba	%
Apralan	5—20	5—20	—	—	—	—
Neomycyna	1—3	1—3	—	—	—	—
Streptomycyna	2—5	2—50	3	25	21	17,5

Tab. 3. Efekt profilaktycznego stosowania Apralanu w okresie odsadzania prosiąt

Stosowane zabiegi	Liczba prosiąt	% zachorowań	% padnięć	Średnia masa ciała (g)		Przyrost masy ciała (g)
				w 6 tyg. życia	w 9 tyg. życia	
Grupa doświadczalna (apramycyna)	567	23,98	4,58	6010	10 750	4650
Grupa porównawcza (Trimerazin + Endofuran)	72	31,94	8,33	6090	10 280	4190
Grupa kontrolna (nie leczona)	77	92,33	19,48	6120	9 580	3460

streptomycynę było znacznie mniej (46%). Natomiast dane przedstawione przez Bowen i Bennett (1) oraz Walton (13) nie wykazały istnienia oporności krzyżowej między apramycyną a innymi atybiotykami z grupy aminoglikozydów.

Obserwacje własne wykonane na prosiętach, dotyczące narastania oporności na apramycynę, nie znalazły odbicia w rezultatach uzyskanych *in vitro*.

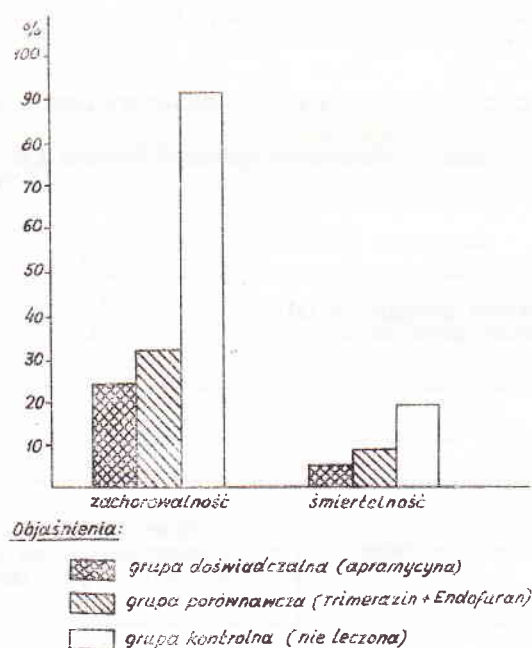
Wyniki badań przedstawione w tab. 2 wykazały, że doustne podawanie prosiętom przez 5 dni leczniczych dawek apramycyny nie miało wpływu na poziom oporności *E. coli* w stosunku do tego antybiotyku. Zakres oporności *E. coli* wyizolowanych z kału, zarówno przed jak i po podaniu apramycyny był taki sam i wynosił 5–20 mcg/ml. Stosowanie apramycyny nie miało również wpływu na oporność bytujących w przewodzie pokarmowym *E. coli* w odniesieniu do neomycyny. Zaobserwowano natomiast procentowy wzrost (do 17,5%) omawianych bakterii opornych na streptomycynę. Z uwagi jednak na znaczny odsetek szczepów *E. coli* opornych na streptomycynę, bez stosowania jakiegokolwiek preparatu antybakteryjnego (6), interpretacja wyników dotyczących narastania *in vitro* oporności na ten antybiotyk w wymienionym zakresie jest trudna.

W wykonywanych badaniach wykazano korzystny efekt profilaktycznego stosowania apramycyny u prosiąt w okresie ich odsadzania. Jak wynika z ryc. 1 i tab. 3 procent zachorowań, w tym niekorzystnym dla prosiąt okresie, w grupie otrzymującej apramycynę wynosił 23,98, podczas gdy w grupie porównawczej (otrzymującej Trimerazin + Endofuran) — 31,94%, a w grupie kontrolnej — 92,33%. Również wskaźnik padnięć wśród prosiąt otrzymujących apramycynę był znacznie mniejszy niż w pozostałych grupach; wynosił on odpowiednio: 4,58, 8,33 i 19,48%. Ponadto przyrosty masy ciała (tab. 3) u prosiąt grupy doświadczalnej były większe niż w pozostałych grupach. Średni przyrost masy ciała jednego prosięcia w okresie obserwacji między 6 a 9 tygodniem wynosił w grupie otrzymującej apramycynę 4650 g, w grupie porównawczej 4190, a w grupie kontrolnej 3460 g. Tak znaczne różnice między poszczególnymi grupami wskazują na skuteczność profilaktycznego sto-

sowania apramycyny w okresie odsadzania prosiąt.

Badania nad profilaktyczno-leczniczym efektem stosowania apramycyny u prosiąt z objawami kolibakteriozy występującej w pierwszych 2 tygodniach życia wykazały również jej skuteczność. Wprawdzie uzyskane wyniki (tab. 4) dotyczące wskaźnika wyleczenia wykazały różnice statystycznie istotne ($p \leq 0,01$) tylko między stosowaniem detreoamycyny-gel a sulfatyfem, ale wskaźnik ten w przypadku podania apramycyny wynoszący 77,58% należy uznać za dobry. Wskaźnik wyleczenia po zastosowaniu apramycyny był większy od analogicznego wskaźnika dla sulfatyfu o 12,33%, a mniejszy tylko o 3,11% po podaniu detreoamycyny-gel; której stosowanie jak wiadomo jest ograniczone, szczególnie ze względu na toksyczność.

Średnie przyrosty masy ciała w badanym okresie u prosiąt otrzymujących apramycynę wynosiły 2240 g. Różniły się one nieznacznie od grupy otrzymującej detreoamycynę-gel — 2300 g, a były wyraźnie wyższe niż w grupie prosiąt, którym podawano sulfatyf — 2080 g.



Ryc. 1. Wpływ profilaktycznego stosowania Apralanu na zachorowalność i śmiertelność prosiąt w okresie odsadzania

Tab. 4. Efekt profilaktyczno-leczniczego stosowania Apralanu u prosiąt z objawami kolibakteriozy

Stosowany preparat	Liczba miotów	Ogólna liczba prosiąt urodzonych	Liczba prosiąt padłych	Wskaźnik wyleczenia (%)	Średni przyrost masy ciała prosięcia w wieku 0—14 dni (g)
Apralan	17	165	37	77,58	2240
Detreomycyna	10	103	20	80,69 *	2300
Sulfatyf	10	104	35	66,35 *	2080

Objaśnienie: * — różnica statystycznie istotna przy $p \leq 0,01$.

Wnioski

1. Apramycynę można zalecać w celach terapeutycznych i profilaktycznych przy kolibakteriozie prosiąt w pierwszych dniach życia i w okresie odsadzania.

2. Doustne podawanie prosiątom przez 5 dni dawek leczniczych apramycyny nie wpływa na poziom oporności na ten antybiotyk *E. coli* bytujących w przewodzie pokarmowym.

3. *In vitro* wykazano względnie szybkie narastanie oporności na apramycynę u *E. coli* i *Salmonella* oraz występowanie zjawiska częściowej oporności krzyżowej między wym. antybiotykiem a neomycyną.

Piśmiennictwo

1. Bowen R. E., Bennett T. H.: Determination of cross resistance between apramycin and other aminocyclitol antibiotics in bacteria isolated from natural sources. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1046-24-005.
2. Cavatucci P. L., Fecibeni G., Zeri A., Pankhurst J. W.: The evaluation of Apramycin by injection for the treatment of diseases in young calves. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1046-28-399.
3. Gale C., Schneider J. H.: Evaluation of apramycin administered intramuscularly for the treatment of salmonellosis in calves. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1023-28-003.
4. Giebel O., Mazurkiewicz M., Mróz A., Pietrzakiewicz T., Zaleski A.: *Medycyna Wet.* 40, 137, 1984.
5. Klimontowski S., Konopka M., Podlewska D., Komiewicz A., Chrzęszcz E.: *Nowości Wet.* 13, 19, 1983.
6. Kondracki M.: *Biul. vet.* — w druku.
7. O'Conner S., Lam L. K. T., Jones N. D., Chaney M. O.: Apramycin a unique aminocyclitol antibiotic. *J. Org. Chem.* 41, 2087, 1976.
8. Ose E. E.: The *in vitro* activity of apramycin. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1046-24-005.
9. Ose E. E.: Apramycin-development of resistance. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1046-24-045.
10. Piau M., Dintrans J., Launay M., Pankhurst J. W., Piau J.: The effect of different doses of apramycin for injection on the treatment of disease in young calves. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1046-28-380.
11. Ryden R., Moore B. J.: Comparison of apramycin with neomycin and streptomycin against recently isolated bacteria from animals. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1023-13-023.
12. Walton J. R.: Stability of apramycin resistance. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1023-13-090.
13. Walton J. R.: Determination of cross resistance of apramycin with other antibacterial agents. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1023-13-098.
14. Wrighton W. E., Pankhurst J. W., Moore B., Brandon D. R., Robins P. G., Mackinnon J. K.: The evaluation of different doses of apramycin by injection for the treatment of diseases in young calves. *Mat. nie publ. Elanco Lilly Res.* 1046-28-423.

Adres autora: doc. dr habil. Marian Kondracki, ul. Mierosławskiego 7, 24-100 Puławy

Кондрацкий М., Пейсак З. — Иммуниет к апрамицину и его эффективность в профилактике и терапии колибактериоза поросят

Цель работы состояла в определении темпа роста и устойчивости иммунитета, приобретенного к апрамицину среди из рода *Escherichia* и *Salmonella*, а также оценке эффективности этого антибиотика

в профилактике и лечении колибактериоза поросят.

В исследованиях *in vitro* показали схожесть между апрамицином и стрептомицином по чувствительности и темпу роста иммунитета. *In vitro* отмечено устойчивость приобретенного иммунитета к апрамицину и появление частичного иммунитета между ним и неомицином. Пероральный ввод поросятам в течение 5 дней лечебных доз апрамицина не влиял на уровень иммунитета *E. coli*.

Местные исследования показали положительный эффект профилактического и лечебного применения апрамицина у поросят в первые дни жизни и в период отъема.

Kondracki M., Pejsak Z. — Resistance of Apramycin and its efficacy in the prophylaxis and therapy of colibacteriosis in piglets

The purpose of the work to determine the dynamics of Apramycin resistance acquiring and its stability among *Escherichia* and *Salmonella* sp., and also to assess the efficacy of the antibiotic in the prophylaxis and therapy of colibacteriosis in piglets. There was found a similarity between Apramycin and streptomycin as regards the sensitivity and the dynamics of resistance growth, and a partial resistance between Apramycin and neomycin. The administration of Apramycin in piglets for 5 days in therapeutic doses did not influence the level of *E. coli* resistance. Field examinations showed an advantageous effect of Apramycin used for prophylactic and therapeutic purposes in piglets in their first days of life and after separation from mothers.

RODRIGUEZ L. L., HOMAN J., EASTERDAY B. C.: Właściwości herpeswirusa bydła 1 izolowanego ze zwojów trójdzielnych klinicznie zdrowych krów. (Characterization of bovine herpesvirus-1 isolated from trigeminal ganglia of clinically healthy cattle). *Am. J. vet. Res.* 45, 1069—1072, 1984 (6).

Określono właściwości biologiczne szczepów herpeswirusów bydła typ 1 (BHV-1) izolowanych ze zwojów trójdzielnych klinicznie zdrowych krów, oraz porównano ich właściwości ze szczepami szczepionkowymi i terenowymi BHV-1. Wyizolowane szczepy różniły się rozmiarami lysinek wytwarzanych na jednowarstwowej hodowli komórek MDBEK. Cechowały się one jednakowymi profilami termicznymi, właściwością inaktywacji w 48°C. Wśród szczepów nie stwierdzano mutantów. Wyraźne różnice dotyczyły natomiast patogenności dla królików w wieku 5 i 10 dni. U królików zmiany chorobowe zaznaczały się najsilniej w wątrobie i w nadnerczach. W formie ostrej zakażeń dochodzi do uogólnionej martwicy skrzepowej w późniejszych fazach do ogniskowej martwicy skrzepowej.