



Компания: ООО «ТрионисВет»  
Тел.: +7 (499) 753-83-93  
E-mail: info@trionisvet.ru  
www.trionisvet.ru

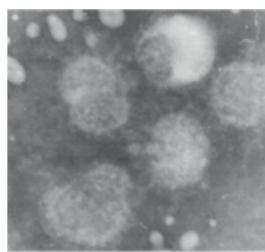
Авторы: **Афонюшкин В.Н.**, к. б. н.  
Сибирский федеральный  
научный центр  
агробиотехнологий РАН  
Институт химической  
биологии и фундаментальной  
медицины СО РАН

**Ширшова А.Н.**,  
ООО «Ветбиотест»,  
**Пломодьялов Д.А.**, к. в. н.  
ООО «ТрионисВет»

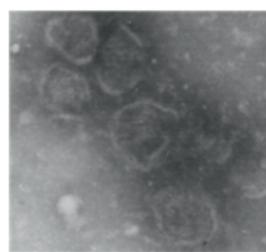
# Изучение эффективности аэрозольного применения препарата «Тривирон» в отношении вируса инфекционного бронхита кур



Новый противовирусный препарат для борьбы с РНК-вирусными инфекциями



Результаты электронной микроскопии. Частицы вируса гриппа, не обработанные РНКазами



Результаты электронной микроскопии. Частицы вируса гриппа, обработанные РНКазами

Противовирусный препарат «Тривирон» предназначен для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызванных РНК-содержащими вирусами. В качестве действующего вещества в препарате «Тривирон» используются небольшие химически синтезированные молекулы (меньше природных рибонуклеаз), которые благодаря малому размеру и небелковой природе способны эффективно проникать в капсиды вирусных частиц.

Механизм противовирусного действия препарата «Тривирон» основан на разрушении РНК вирусных частиц с помощью низкомолекулярной искусственной рибонуклеазы (artificial ribonucleases).

Доказано, что гидролиз РНК под действием химически синтезированных рибонуклеаз протекает аналогично гидролизу РНК под действием панкреатических

*Аэрозольное применение противовирусного препарата «Тривирон» повышает выживаемость цыплят при респираторной форме инфекционного бронхита кур (на 28% при экспозиции более 10 мин.) и снижает возникновение пневмоний (на 60% при экспозиции 40 и более мин.).*

РНК-аз. Свойства таких искусственных РНК-аз используются в препарате «Тривирон», обуславливая его противовирусную активность. Еще одним важным свойством, которым обладают искусственные рибонуклеазы, является каталитический характер их действия, т. е. искусственные рибонуклеазы могут действовать многократно – одна молекула РНК-азы может разрушить много молекул РНК, что позволяет использовать противовирусный препарат «Тривирон» в низких дозах.

Для борьбы с респираторными РНК-вирусами была разработана схема аэрозольного применения противовирусного препарата «Тривирон». Аэрозольное применение препарата saniрует носовые ходы, трахею и бронхи от возбудителей РНК-вирусных инфекций, в т. ч. и от метапневмовирусной инфекции (МПВИ), а также способствует



1. Аэрозольная камера

2. Компрессорный небулайзер Microlife

3. Цыплята в аэрозольной камере

4. Аэрозольное распыление препарата «Тривирон»



инактивации вирусных частиц в воздухе. Так как МПВИ является «доза-зависимой» инфекцией, то даже незначительное снижение концентрации вируса в воздухе может иметь клиническое значение.

## Материалы и методы

Исследования проводили на базе лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и сектора молекулярной биологии Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СФНЦА РАН.

Цыплят-бройлеров кросса Hubbard F15 в возрасте двух недель заражали вакцинным штаммом вируса инфекционного бронхита кур IB 4-91 (в составе живой аттенуированной вакцины Nobilis IB4-91, производство Intervet). Цыплятам аэрозольно была введена вакцина в расчете 10 доз на одну голову. Средний диаметр капли – 10,13 мкм, экспозиция – 30 мин.

Цыплята были разделены на четыре опытные (по шесть голов) и одну контрольную (семь голов) группы. Через три часа после заражения цыплят опытных групп подвергали аэрозольной обработке противовирусным препаратом «Тривирон» с экспозицией 10, 20, 40 и 60 мин. Курс лечения составил три обработки (по одной обработке в сутки).

Для контроля биодоступности аэрозоля перед завершением эксперимента (через три часа после последней обработки) цы-

*Интересным фактом является то, что в ряде случаев в опытных группах при наличии пневмонии наблюдались абсолютно здоровые трахея и бронхи. Учитывая, что размер частиц аэрозоля позволял санировать трахею и бронхи, но не легкие, можно допустить, что в месте попадания противовирусного препарата «Тривирон» на слизистую оболочку трахеи и бронхов наблюдается защитный эффект.*

плетям опытных групп вводили аэрозоль контрольного вещества «Aristest» с той же экспозицией, что и препарат «Тривирон». Объем аэрозольной камеры был 111 120 см<sup>3</sup> (с учетом объема оборудования в камере ~ 1 м<sup>3</sup>). Расход подготовленного для аэрозольного распыления рабочего рас-

творителя препарата «Тривирон» (рабочий раствор препарата «Тривирон» – это препарат «Тривирон», разведенный с водой в 100 раз) составил 3 мл/м<sup>3</sup>. Генерацию аэрозоля осуществляли с использованием компрессорного небулайзера Microlife. Средний диаметр капли – 10,13 мкм.

## Результаты собственных исследований и их обсуждение

**Разработка схемы аэрозольной терапии**  
На первом этапе исследования была разработана и оптимизирована схема подготовки противовирусного препарата «Тривирон» для его аэрозольного применения птице, т. к. для стабилизации действующего вещества и предотвращения его адсорбции на стенках емкостей в составе препарата содержится муравьиная кислота.

После разведения препарата в дистиллированной воде в соотношении 1:100 добавляют компоненты для нейтрализации муравьиной кислоты, содержащейся в препарате, и глицерин, который позволяет стабилизировать размер капли при получении аэрозоля.

При аэрозольной обработке рабочим раствором препарата «Тривирон» цыплята вели себя аналогично тому, как и при аэрозольной обработке дистиллированной водой в смеси с глицерином (контроль). После завершения обработки поведение цыплят не отличалось от их состояния, которое было у них перед обработкой аэрозолем.



Легкие цыпленка из опытной группы с экспозицией 60 мин.



Цыпленок из контрольной группы. Легкие серого цвета, сосуды более кровенаполненные



Трахея у цыпленка из опытной группы с экспозицией 40 мин. Пневмония есть, но трахея чистая

Таблица 1. Выживаемость цыплят, зараженных повышенной дозой вакцинного штамма вируса ИБК, при лечении противовирусным препаратом «Тривирон» (опытные группы) и в контрольной группе

Наименование группы	Кол-во цыплят в группе (n), гол.	Пало цыплят, гол.	Пневмонии, %
Контроль (без лечения)	7	2	100%
Опытная группа, 10 мин. экспозиции	6	1	66,6%
Опытная группа, 20 мин. экспозиции	6	0	50%
Опытная группа, 40 мин. экспозиции	5	0	40%
Опытная группа, 60 мин. экспозиции	6	0	40%

Искусственные рибонуклеазы могут действовать многократно – одна молекула РНК-азы может разрушить много молекул РНК, что позволяет использовать противовирусный препарат «Тривирон» в низких дозах.

Испытание аэрозольной терапии противовирусным препаратом «Тривирон» на модели заражения двухнедельных цыплят десятикратной дозой вакцинного штамма вируса ИБК

Предварительное тестирование трахеи у цыплят в возрасте одних–трех суток методом ПЦР на наличие геномной РНК вируса инфекционного бронхита кур показало отсутствие вируса у большинства цыплят (было положительно три пробы у девяти цыплят в возрасте одних–трех суток). Это свидетельствует, что наличие трансвариальных антител в большинстве случаев препятствует вакцинации цыплят в первые дни жизни. В зарубежной литературе случаи заражения суточных цыплят, полученных от привитого родительского стада, также не были обнаружены.

В связи с этим была предложена модель инфекции ИБК путем аэрозольного заражения цыплят десятикратной дозой вакцинного вариантного штамма ИБК. Для этого использовали живую аттенуированную вакцину Nobilis IB4-91, производство Intervet.

Размер капли аэрозоля (10,13 мкм) был оптимален для попадания вируса в бронхи и трахею, т. е. в отличие от спрей-вакцинации мы обеспечили сразу попадание значительной дозы вируса ИБК в чувствительные

к заражению ткани птицы, что должно было обеспечить эффект переболевания.

Факт гибели 28,5% цыплят в контрольной группе и 16% цыплят в группе, получавшей минимальную дозу противовирусного препарата «Тривирон» (за счет меньшей экспозиции), а также наличие воспалительной реакции в легких и трахее у птиц во всех группах позволяет говорить об успешности предложенной модели инфекционного процесса.

Как следует из табл. 1, при использовании противовирусного препарата «Тривирон» удается повысить выживаемость цыплят на 28% (при экспозиции более 10 мин.) и снизить встречаемость пневмоний на 60% (при экспозиции 40 мин. и более).

По результатам ПЦР вирус инфекционного бронхита кур встречался во всех группах, что подтверждает успешность заражения вирусом ИБК. Однако вирус ИБК был обнаружен не в каждой пробе трахеи, что может быть обусловлено как разрушением эпителия трахеи, так и наличием гуморального иммунитета у части цыплят после первой вакцинации (по нашим наблюдениям, до 30–40% цыплят могут сформировать гуморальный иммунитет после вакцинации в суточном возрасте).

Интересным фактом является то, что в ряде случаев в опытных группах при наличии пневмонии наблюдались абсолютно здоровые трахея и бронхи. Учитывая, что размер частиц аэрозоля позволял санировать трахею и бронхи, но не легкие, можно допустить, что в месте попадания противовирусного препарата «Тривирон» на слизистую оболочку трахеи и бронхов наблюдается защитный эффект.

#### Вывод

Аэрозольное применение противовирусного препарата «Тривирон» повышает выживаемость цыплят при респираторной форме инфекционного бронхита кур (на 28% при экспозиции более 10 мин.) и снижает возникновение пневмоний (на 60% при экспозиции 40 и более мин.).

## Антибактериальные оральные растворы

### Ципрофлоксацин Аква 20% ципрофлоксацин оральный раствор



**Применение:** при инфекциях желудочно-кишечного и респираторного тракта, мочеполовой системы и других заболеваниях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к фторхинолонам.  
**Дозировки:** птица, свиньи - 100 мл препарата на 300-400 л воды, в течение 3-5 дней.  
**Регистр. № 5277-10-16 БА** от 02.03.2016 г.

### Тилозин Аква 20% тилозин оральный раствор



**Применение:** свиньи - гастроэнтероколиты бактериальной этиологии, дизентерия, энзоотическая пневмония, атрофический ринит, артриты. Птица - респираторный микоплазмоз, инфекционный синусит, колибактериоз, пастереллез и другие заболевания, возбудители которых чувствительны к тилозину.  
**Дозировки:** птица 2-3 мл препарата на 1 л воды в течение 3-5 дней, свиньи - 1,15 мл препарата на 1 л питьевой воды в течение 3-7 дней.  
**Регистр. № 5332-10-16 БА** от 05.03.2016 г.

### Колистин Аква колистин 4 млн МЕ/мл оральный раствор



**Применение:** снижение действия бактериальных эндотоксинов в тканевых жидкостях, колибактериоз, сальмонеллез, пастереллез.  
**Дозировки:** птица - 100-125 мл препарата на 1000 л воды в течение 3-5 дней, свиньи - 300 мл препарата на 1000 л питьевой воды, телята - 0,1-0,25 мл препарата на 10 кг массы животного орально с питьевой водой два раза в сутки в течение 3-5 дней (разводит с питьевой водой в соотношении 1:10)  
**Регистр. № 5279-10-16 БА** от 02.03.2016 г.

## Антибактериальные водорастворимые порошки

### Амокол 50 50% амоксициллин, колистин 4 млн МЕ/г WSP порошок



**Применение:** колибактериоз, сальмонеллез, пастереллез, гемофилез, некробактериоз, рожа и другие заболевания, возбудители которых чувствительны к компонентам препарата.  
**Дозировки:** птица - 300 г препарата на 1000 л воды, в течение 3-5 дней; телята, поросята - 3,0 г препарата на 100 кг массы тела, в течение 3-5 дней.  
**Регистр. № 5330-10-16 БА** от 19.02.2016 г.

### Докситил 10% доксициклин, 10% тилозин WSP порошок



**Применение:** бактериальные инфекции, вызванные микроорганизмами, которые чувствительны к компонентам препарата.  
**Дозировки:** птица - 0,5-1,0 кг/1000 л питьевой воды в течение 3-5 дней, свиньи - 0,5-1 г/1 л питьевой воды в течение 3-5 дней; телята - 5,0 г/100 кг массы животного с водой, молоком или заменителем молока в течение 3-5 дней.  
**Регистр. № 5329-10-16 БА** от 19.02.2016 г.

### Тилтар 80 80% тилозин WSP порошок



**Применение:** птица - респираторный микоплазмоз кур, инфекционный синусит индеек, свиньи - дизентерия, гастроэнтероколиты бактериальной этиологии и другие заболевания, возбудители которых чувствительны к тилозину.  
**Дозировки:** птица - 0,6 г препарата на 1 л питьевой воды, свиньи - 0,3 г препарата на 2 л питьевой воды в течение 3-5 дней.  
**Регистр. № 5328-10-16 БА** от 19.02.2016 г.

### Доксигил 50 50% доксициклин WSP порошок



**Применение:** колибактериоз, сальмонеллез, пастереллез, микоплазмоз и другие инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и мочевыводящих путей, вызванных микроорганизмами, чувствительными к доксициклину.  
**Дозировки:** птица - 200-400 г/1000 л питьевой воды в течение 3-5 дней, свиньи - 200 г/1000 л питьевой воды в течение 3-5 дней; телята - 15-20 мг/1 кг массы тела в течение 3-5 дней.  
**Регистр. № 5301-10-16 БА** от 19.02.2016 г.

### Доксифид 10% доксициклин WSP порошок



**Применение:** колибактериоз, сальмонеллез, пастереллез, микоплазмоз и другие инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и мочевыводящих путей, вызванных микроорганизмами, чувствительными к доксициклину.  
**Дозировки:** свиньи - 0,1 г препарата на 1 кг живой массы, в течение 5-7 дней.  
**Регистр. № 5711-10-17 БА** от 23.03.2017 г.

### Амоклав 50% амоксициллин, 12,5% клавулановой кислоты WSP порошок



**Применение:** бактериальные инфекции свиней и птиц, в том числе: колибактериоз, сальмонеллез, бронхопневмония, мочеполовые инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, вызываемые микроорганизмами чувствительными к компонентам препарата  
**Дозировки:** птица - 4 г препарата на 100 кг живой массы, в течение 3-5 дней, свиньи - 2 г препарата на 100 кг живой массы, в течение 3-5 дней.  
**Регистр. № 5712-10-17 БА** от 23.03.2017 г.