


## ФАРМАКОЛОГІЯ І ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619:615.33:636.5

## Фармакокінетичні показники тилмікозину фосфату в організмі здорових курчат-бройлерів

Духницький В.Б.<sup>1</sup> , Соколюк В.М.<sup>2</sup> , Тишківська А.М.<sup>1</sup> ,Тишківський М.Я.<sup>3</sup> , Лігоміна І.П.<sup>2</sup> <sup>1</sup> Національний університет біоресурсів і природокористування України<sup>2</sup> Поліський національний університет<sup>3</sup> Білоцерківський національний аграрний університет Соколюк В.М. E-mail: vmsokoluk@gmail.com

Духницький В.Б., Соколюк В.М., Тишківська А.М., Тишківський М.Я., Лігоміна І.П. Фармакокінетичні показники тилмікозину фосфату в організмі здорових курчат-бройлерів. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2021. № 2. С. 183–192.

Dukhnitsky V., Sokolyuk V., Tishkovskaya A., Tishkovskiy M., Ligomina I. Pharmacokinetic parameters of Tilimicosin Phosphate in the body of healthy broiler chickens. *Nauk. visn. vet. med.*, 2021. № 2. PP. 183–192.

Рукопис отримано: 24.09.2021 р.

Прийнято: 07.10.2021 р.

Затверджено до друку: 09.12.2021 р.

Doi: 10.33245/2310-4902-2021-168-2-183-192

У статті наведено результати досліджень надходження, розподілу та виведення тилмікозину фосфату (діюча речовина препарату Тилмокс 25 %) з організму здорових курчат-бройлерів кросу КОББ-500 за перорального застосування. Встановлено швидке всмоктування з травного тракту птиці тилмікозину фосфату та надходження його у внутрішні органи. Максимальний вміст тилмікозину фосфату виявляли у легенях та печінці через 2 год від початку застосування препарату Тилмокс 25 %, який становив: 17,02±0,24 та 12,78±0,22 мкг/г відповідно, тимчасом у нирках через 26 год – 8,25±0,19 мкг/г, у грудних та серцевому м'язах через 52 год – 6,19±0,28 та 5,23±0,39 мкг/г відповідно.

За випоювання здоровим курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % не встановлено здатності до матеріальної кумуляції тилмікозину фосфату, оскільки його вміст у внутрішніх органах та м'язах птиці не залежав від тривалості застосування препарату.

Найвищий вміст тилмікозину фосфату впродовж 96 год випоювання курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % виявляли у легенях, що засвідчує про його концентрування у цьому органі.

Розподіл тилмікозину фосфату в максимальних кількостях у легенях має важливе значення за локалізації збудників інфекційних захворювань у легенях птиці та для лікування хворих на респіраторні захворювання різної етіології.

Припинення застосування препарату Тилмокс 25 % супроводжувалося суттєвим зменшенням вмісту його діючої речовини – тилмікозину фосфату у досліджуваних органах. Зокрема, через 24 год після припинення застосування препарату Тилмокс 25 % (на 120 год досліджу), вміст тилмікозину фосфату у легенях був меншим в 1,9 рази, у печінці – 1,6 рази, нирках – 1,4 рази, грудних м'язах – 1,7 рази, серцевому м'язу – 1,3 рази, порівняно з показниками на 96 год. Через 5 діб після припинення випоювання курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % (на 216 год досліджу), залишкові кількості тилмікозину фосфату у досліджуваних органах становили: у легенях – 1,20±0,03 мкг/г; печінці – 1,01±0,02 мкг/г; нирках – 0,91±0,03. Найменший вміст тилмікозину фосфату, у цей період досліджень, виявляли лише в одній із трьох проб серцевого м'язу – 0,02 мкг/г, тимчасом у грудних м'язах його не спостерігали.

У подальшому буде досліджено вплив застосування препарату Тилмокс 25 % на організм дорослої птиці.

**Ключові слова:** Тилмокс 25 %, органи, розподіл, накопичення, виведення, фармакокінетика.

**Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій.** Тилмікозин (20-дезоксо-20-(3,5-диметилпіперидин-1-іл) десмікозин), порівняно новий хімічно модифікований макролідний антибіотик, який був вперше розроблений американською фармацевтичною компанією Elanco Animal Health у 80-х роках минулого століття. Тилмікозин хімічно синтезований із тилозину, методом послідовного гідролізу [1–5]. Він має високу активність від грам-негативних бактерій, таких як *Pasteurella spp.*, *Ornithobacterium rhinotracheale*, *Mycoplasma spp.* та *Actinobacillus spp.* [6–9].

Інтерес до тилмікозину, як нового препарату для ветеринарної медицини у комплексі захисту від хвороб дихальних шляхів, виник відносно недавно. Тривале його виведення із органів дихання, зокрема із легенів та повітряних мішків, гарантує бактерицидну дію препарату. Одна із причин розвитку резистентності бактерій – недостатня біодоступність антибіотика в місці локалізації збудника. Це призводить до того, що концентрація, необхідна для знищення бактерій не досягається у тканинах, або препарат виводиться надто швидко. У результаті збудник не лише не гине, а й набуває резистентності до цього препарату [10–13].

Фармакокінетику тилмікозину фосфату досліджували як на здорових, так і хворих тваринах багатьох видів. Зокрема, дослідження у формі препаратів Пулмотил АС – порошок для розчину, та Провітил – готовий водний розчин для перорального застосування показало, що за їх одноразового застосування курчатам-бройлерам у дозі 30 мг/кг маси тіла, максимальна концентрація тилмікозину у плазмі крові становила  $2,09 \pm 0,37$  мкг/мл для пулмотилу АС та  $2,12 \pm 0,40$  мкг/мл для провітилу, а час настання максимальної концентрації у плазмі крові становив  $3,99 \pm 0,84$  та  $5,82 \pm 1,04$  год відповідно. Результати досліджень засвідчують про біоеквівалентність та біодоступність препаратів тилмікозину фосфату у формі готового розчину для випоювання та у формі порошку [14].

У досліді на здорових та інфікованих *Mycoplasma gallisepticum* і *E. coli* курчатах-бройлерах встановлено, що показники розподілу тилмікозину суттєво відрізняються у хворої та здорової птиці. За перорального застосування тилмікозину курчатам-бройлерам у дозі 25 мг/кг м. т. один раз на добу протягом п'яти діб, максимальна концентрація препарату була у сироватці крові через 2 год і становила у здорової птиці 1,06 мкг/мл, хворої – 0,69 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації становив 2,56 та 2,81 год відповідно [15].

За дослідження фармакокінетичних показників тилмікозину у здорових та інфікованих *Mycoplasma gallisepticum* курчат-бройлерів, яким розчин тилмікозину випоювали впродовж трьох діб, найвищу концентрацію у сироватці крові було встановлено через 2 год, яка у здорової птиці становила  $1,23 \pm 0,062$  мкг/мл, тимчасом у хворої –  $0,80 \pm 0,05$  мкг/мл. Через 24 год найвищу концентрацію тилмікозину виявляли як у здорових, так і хворих курчат-бройлерів у легенях –  $9,45 \pm 0,34$  та  $8,30 \pm 0,25$  мкг/г відповідно, дещо менше у печінці та нирках –  $5,32 \pm 0,16$  та  $4,56 \pm 0,14$  і  $4,53 \pm 0,12$  та  $3,88 \pm 0,17$  мкг/г відповідно, а найменше у серцевому м'язу –  $4,24 \pm 0,17$  та  $3,41 \pm 0,16$  мкг/г відповідно [15, 16].

Подібними були результати досліджень на курях-несучках, яким одноразово випоювали розчин тилмікозину – 2,5 мл в 1 л питної води. У цьому випадку період напіввиведення препарату із сироватки крові становив  $30,18 \pm 2,38$  год, тимчасом з легенів був значно більшим і становив  $75,74 \pm 3,67$  год. Середня концентрація препарату в легенях у 6,2 рази перевищувала показник у сироватці крові [16].

Вважають, що середній час досягнення максимальної концентрації тилмікозину в органах і тканинах птиці за разового перорального прийому становить 2,5 год. Антибіотик швидко дифундує у органи і тканини, накопичується у макрофагах та легеневій тканині, де його концентрації виявляються більшими, ніж у плазмі крові [17–19].

Дослідження фармакокінетики тилмікозину, що описані у науковій літературі, стосуються, здебільшого, його разового застосування та визначення надходження у кров і показників клінічного стану. Однак відсутні дослідження щодо розподілу та накопичення тилмікозину в органах і тканинах курчат-бройлерів за курсового застосування, закономірностей розподілу та виділення в умовах подібних до виробничих. Враховуючи те, що антибіотики групи макролідів мають широке застосування за захворювань птиці, проведення досліджень на курчатах-бройлерах є обґрунтованим.

**Мета дослідження.** Дослідити надходження, розподіл та виведення тилмікозину фосфату з організму здорових курчат-бройлерів за застосування препарату Тилмокс 25 %.

**Матеріал і методи дослідження.** 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 препарат Тилмокс 25 % виробництва AVICO (діюча речовина тилмікозину фосфат), який у кількості 0,3 мл змішували з 1 л питної води. Розчин препарату 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 виробництва "Плахтянські корми".

Для контролю за надходженням тилмікозину фосфату в організм курчат-бройлерів та його розподілом у тканинах і органах, через 2, 4, 8, 12, 24, 26, 28, 32, 36, 48, 52, 72, 76 та 96 год від початку випоювання (із 17 до 20 доби включно), а для контролю за його вмістом у внутрішніх органах та виведенням з організму після припинення застосування, через 120, 144, 168, 192 та 216 год (із 21 до 25 доби включно) у стані легкого ефірного наркозу забивали по 3 курчат і відбирали грудні та серцевий м'язи, легені, печінку, нирки. Відібрані проби заморожували.

Визначення тилмікозину фосфату в органах і грудних м'язах курчат-бройлерів проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS-MS) за допомогою рідинного хроматомас-спектрометра „Waters” з тандемним квадрупольним детектором. Діапазон вимірювання від 1,07 до 100 мкг/кг.

Визначення тилмікозину фосфату методом рідинної хроматомас-спектрометрії проводили після попередньої екстракції ацетонітрилом та наступної очистки зразків. Екстракцію, концентрування та очистку досліджуваних зразків проводили на колонках для твердофазної екстракції. Тилмікозину фосфат екстрагували з колонки елюентом. Ідентифікацію здійснювали за часом утримання, а кількісне визначення – методом зовнішніх стандартів, за площею піків. Детектування здійснювали за допомогою рідинного хроматографа Waters LC-MS-MS з тандемним квадрупольним детектором Premier XE.

Підготовку зразків для визначення вмісту тилмікозину фосфату в органах і тканинах курчат-бройлерів розпочинали з екстракції. Для цього із заморожених органів – легенів, нирок, печінки, серця робили наважку по 1,0 г, а грудних м'язів – по 5 г у конічну колбу ємністю 50 мл. Відібрані проби у нативному вигляді заливали 3 мл розчину ацетонітрилу та дистильованої води у співвідношенні 1:1 і додавали 2 мл 1 % розчину оцтової кислоти. Зразки центрифугували за 9 тис./об. протягом 20 хв, після чого залишали у холодильнику для екстракції впродовж доби. Відбирали по 2 мл надосадової рідини у хроматографічну віалу, яку знову роз-

бавляли розчином ацетонітрилу, отримуючи розведення у 20 разів. Зразок ретельно перемішували на вортексі та проводили дослідження LC-MS-MS. Обчислення абсолютного відсотка повернення проводили за формулою:

$$X = \frac{C * 100}{c},$$

де X – абсолютний відсоток повернення досліджуваної речовини, %;

C – концентрація аналіту, отримана за градувальним графіком, нг/см<sup>3</sup>;

c – концентрація аналіту, додана до зразка, що аналізується, нг/см<sup>3</sup>.

Результати дослідження отримували після проведення розрахунків методами варіаційної статистики. Визначали середню арифметичну (M) і статистичну помилку середньої арифметичної (m) [20].

**Результати дослідження.** Застосування курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % супроводжувалось швидким розподілом його діючої речовини тилмікозину фосфату у внутрішніх органах. Зокрема, через 2 год від початку його застосування найбільший вміст тилмікозину фосфату було встановлено у легенях 17,07±0,24 мкг/г, тимчасом у печінці, нирках, серцевому м'язі його вміст був меншим, ніж у легенях у 1,3; 2,1; 5,5 рази (табл. 1).

У грудних м'язах курчат-бройлерів тилмікозину фосфат у цей період досліджень не виявляли. Через 4 год його встановили у грудних м'язах у кількості 2,72±0,30 мкг/г. Закономірність щодо кількісного розподілу тилмікозину фосфату в інших органах була такою ж, як і у попередній період досліджень, однак його вміст у нирках, печінці та легенях зменшувався.

Через 8 год вміст тилмікозину фосфату був меншим від показника встановленого через 2 год: у легенях на 16 %; печінці – 23 %; нирках – 21 %; серцевому м'язу – на 14 %. У грудних м'язах вміст тилмікозину зростав і перевищував показник встановлений через 2 год на 31 %.

Упродовж першої доби досліджень найменший вміст тилмікозину фосфату у внутрішніх органах птиці встановлено через 12 год. Однак, у легенях, порівняно з показниками в інших органах на цей період, його вміст був найбільшим і перевищував показник у печінці на 44 %; нирках – 57 %; серцевому м'язу – на 73 %. У грудних м'язах у цей період досліджень вміст тилмікозину продовжував зростати і був більшим від показника на 4 год досліджу на 49 %, у серцевому м'язу на 11 % від початкового (на 2 год досліджу).

Таблиця 1 – Вміст тилмікозину фосфату в органах курчат-бройлерів за застосування препарату Тилмокс 25 %, мкг/г, (M±m, n=3)

Час досліджень, год	Орган				
	грудні м'язи	нирки	печінка	легені	серцевий м'яз
2	–	8,11±0,07	12,78±0,22	17,02±0,24	3,08±0,06
4	2,72±0,30	7,13±0,08	12,00±0,40	16,59±0,33	3,09±0,04
8	3,58±0,30	6,42±0,14	9,81±0,23	14,35±0,65	2,65±0,47
12	4,07±0,08	5,50±0,30	7,24±0,28	12,98±0,40	3,43±0,27
24	4,26±0,05	5,98±0,15	8,31±0,09	15,47±0,73	3,95±0,15
26	5,90±0,22	8,25±0,19	10,24±0,07	15,69±0,29	4,89±0,02
28	5,75±0,20	7,16±0,13	9,70±0,26	14,66±0,29	4,76±0,04
32	4,27±0,24	6,15±0,39	8,16±0,20	14,10±0,12	4,20±0,10
36	4,05±0,12	6,12±0,21	8,46±0,10	13,88±0,16	4,43±0,27
48	4,25±0,06	5,60±0,45	7,90±0,06	14,23±0,12	4,55±0,55
52	6,19±0,28	7,79±0,25	10,47±0,15	15,79±0,25	5,23±0,39
72	4,32±0,04	6,32±0,06	8,46±0,10	15,21±0,49	5,09±0,04
76	5,83±0,14	7,22±0,05	10,00±0,39	15,62±0,27	5,08±0,20
96	3,77±0,34	5,79±0,29	7,62±0,52	15,47±0,73	4,63±0,33

Через 24 год вміст тилмікозину зростав порівняно з показником на 12 год у легенях на 19 %, печінці – 14 %, нирках – 3 %, серцевому м'язу – 15 %, грудних м'язах – на 4 %. Крім того, отримані результати засвідчують про те, що за застосування курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % впродовж першої доби найбільші його рівні були у легенях в усі періоди аналізувань.

Через 26 год спостерігали збільшення вмісту тилмікозину фосфату в усіх внутрішніх органах та грудних м'язах курчат-бройлерів, хоча з різною інтенсивністю. Зокрема, порівняно з попереднім періодом (через 24 год) вміст тилмікозину фосфату зростав у нирках і грудних м'язах на 38 %, печінці та серцевому м'язу – 23 %, легенях – лише на 1 %, але був найбільшим, порівняно з показниками в інших органах.

У період з 28 до 36 год вміст тилмікозину фосфату зменшувався в усіх органах курчат-бройлерів. Через 48 год вміст тилмікозину фосфату у внутрішніх органах курчат-бройлерів суттєво не відрізнявся від показників встановлених на 36 годину.

Зазначаємо, що впродовж другої доби застосування препарату Тилмокс 25 % (24–48 год) вміст його діючої речовини – тилмікозину фосфату у легенях був стабільно високим, та

перевищував показники встановлені в інших органах.

На 52 год (через 4 год від початку застосування препарату Тилмокс 25 % на 3 добу) спостерігали зростання вмісту тилмікозину в усіх досліджуваних органах, зокрема у грудних м'язах на 45 %; нирках – 39 %; печінці – 33 %; легенях – 11 %; серцевому м'язу – на 15 %, порівняно з показниками, які були встановлені через 48 годин. Уміст тилмікозину фосфату у грудних м'язах був найбільшим, порівняно з показниками у попередні періоди досліджень.

Значне збільшення вмісту тилмікозину фосфату у внутрішніх органах птиці на 26 та 52 год засвідчує про активне споживання птицею розчину антибіотика з початком нової доби досліджень (свіжий розчин препарату випоювали з 8 год щодня) та його високу біодоступність.

Через 72 год (3 доби від початку застосування препарату Тилмокс 25 %) вміст тилмікозину зменшувався у серцевому м'язу та легенях на 3 і 4 % відповідно, порівняно з попереднім показником досліджень (52 год), тимчасом його вміст у печінці та нирках був меншим на 19 %, грудних м'язах – на 30 %.

На 76 год (через 4 год від початку застосування препарату Тилмокс 25 % на 4 добу) вміст тилмікозину фосфату був на рівні попередньо-

го показника (72 год) у серцевому м'язу, перевищував на 3 % у легенях, тоді як у нирках, печінці та грудних м'язах був більшим на 14; 16 та 35 % відповідно.

Через 96 год (4 доби) від початку застосування курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % найбільший вміст його діючої речовини було встановлено у легенях, тимчасом у печінці та нирках – на 51 та 63 % менше відповідно. Найменший вміст тилмікозину фосфату у цей період досліджень був у серцевому та грудних м'язах.

Проведені дослідження засвідчують, що за застосування курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % впродовж 96 год, його діюча речовина тилмікозину фосфат швидко всмоктується з кишечника і через 2 год досягає максимальних кількостей у легенях та печінці, тимчасом у нирках через 26 годин. У грудних м'язах курчат-бройлерів через 2 год тилмікозину фосфат не виявляли, що, ймовірно, зумовлено меншою інтенсивністю постачання до них крові. Найбільший вміст тилмікозину фосфату у грудних та серцевому м'язі було встановлено лише через 52 години.

Особливістю розподілу тилмікозину фосфату в організмі курчат-бройлерів є те, що найвищий його вміст упродовж 96 год був у легенях, що, ймовірно, пояснюється його властивістю концентруватися у тканинах легень та досить високим забезпеченням легень кров'ю. З іншого боку властивість тилмікозину фосфа-

ту концентруватися (нагромаджуватися) у тканинах легень має важливе практичне значення у випадку захворювань різної етіології, що супроводжуються ураженням органів дихання.

Розподіл та накопичення тилмікозину фосфату за застосування його у формі розчину препарату Тилмокс 25 % у внутрішніх органах курчат-бройлерів мали наступну зменшувальну закономірність: легені > печінка > нирки > серцевий м'яз. В усі періоди досліджень вміст тилмікозину фосфату у грудних м'язах курчат-бройлерів був меншим ніж у легенях, печінці та нирках, тимчасом на 8, 24, 26, 28, 32, 52 та 76 год його вміст у серцевому м'язі був меншим, ніж у грудних м'язах.

Після припинення застосування курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 %, вміст його діючої речовини – тилмікозину фосфату у досліджуваних органах суттєво зменшувався.

Зокрема, на 120 год досліді (через добу після припинення застосування препарату Тилмокс 25 %), вміст тилмікозину фосфату у легенях був меншим, порівняно з попередніми показниками (на 96 год) в 1,9 рази, у печінці – 1,6 рази, нирках – 1,4 рази, серцевому м'язу – в 1,3 рази, грудних м'язах – 1,7 рази (рис. 1.).

На 144 год досліді (через 2 доби після припинення застосування курчатам препарату Тилмокс 25 %) вміст тилмікозину фосфату у легенях, печінці, нирках, серцевому та грудних м'язах був меншим від показників встановлених на 96 год у 2,6; 2,5; 2,0; 2,2 та 2,3 рази відповідно.

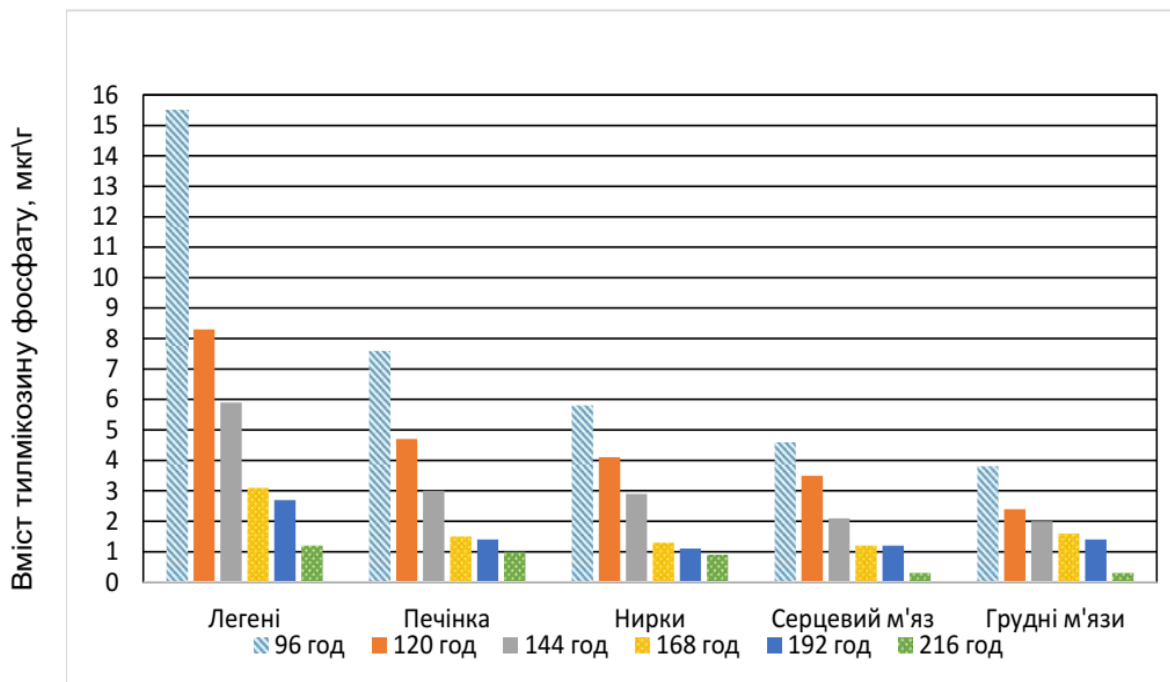


Рис. 1. Динаміка вмісту тилмікозину фосфату в органах курчат-бройлерів після припинення застосування препарату Тилмокс 25 %.

У наступні періоди досліджень (168 та 192 год досліджу), процес виділення тилмікозину фосфату з досліджуваних органів дещо сповільнювався, а його вміст на 192 год становив: у легенях –  $2,65 \pm 0,16$  мкг/г; печінці –  $1,35 \pm 0,05$  мкг/г; нирках –  $1,26 \pm 0,05$  мкг/г; серцевому м'язу –  $1,19 \pm 0,05$  мкг/г; грудних м'язів –  $1,41 \pm 0,15$  мкг/г.

На 216 год досліджу (через 5 діб після припинення застосування курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 %), залишкові кількості тилмікозину фосфату у досліджуваних органах становили: у легенях –  $1,20 \pm 0,03$  мкг/г; печінці –  $1,01 \pm 0,02$  мкг/г; нирках –  $0,91 \pm 0,03$ . Найменший вміст тилмікозину фосфату, у цей період досліджень, виявляли лише в одній пробі серця –  $0,02$  мкг/г, тимчасом у грудних м'язів його не встановлено.

Отже, тилмікозину фосфат за застосування здоровим курчатам-бройлерам у складі препарату Тилмокс 25 % відповідно до рекомендованої схеми (з питною водою впродовж 4 діб), у максимальних кількостях виділяється з організму через 5 діб після припинення застосування препарату. Відсутність залишкових кількостей тилмікозину фосфату у грудних м'язів курчат-бройлерів через 5 діб після припинення застосування препарату Тилмокс 25 % має значення для встановлення термінів забою птиці та безпечності курятини.

**Обговорення.** Результати досліджень засвідчують про те, що тилмікозину фосфат має високу біодоступність і за застосування у складі препарату Тилмокс 25 % у формі розчину через 2 год розподіляється в максимальних кількостях у легені та печінку, через 26 год у нирки, а через 52 год – у грудні та серцевий м'язи. Швидке надходження значних кількостей тилмікозину фосфату у внутрішні органи та м'язи вказує на його здатність легко проникати через епітелій слизової оболонки кишечника та потрапляти у кров, а з крові долаючи ендотелій судин у тканини та органи. Важливо зазначити, що уже через 2 год від початку застосування препарату Тилмокс 25 %, тилмікозину фосфат у найбільших кількостях виявляли у легенях, основному органі локалізації збудників багатьох респіраторних захворювань.

Особливістю розподілу тилмікозину в досліджуваних тканинах і органах є те, що в усіх 14 аналізуваннях, які здійснювали впродовж 96 год застосування препарату Тилмокс 25 %, його вміст у легенях був найбільшим. Здатність речовини надходити у певні тканини та органи у найбільших кількостях має важливе терапевтичне значення за інфекційних захворювань з переважною локалізацією у них збудників,

а також за незаразної патології з переважним ураженням цих органів. Відомо, наприклад, що гризеофульвін – протигрибний антибіотик, переважно розподіляється в епідерміс – місце локалізації збудників мікозів, ціанкобаламін – у червоний кістковий мозок, де бере участь у гемоцитопоезі, йод – у щитоподібну залозу.

На високу біодоступність тилмікозину вказують результати досліджень Таха Attia та Амерга Abd El Latif, отримані також на здорових курчатах-бройлерах. Встановлено, що за одноразового перорального застосування тилмікозину фосфату здоровим курчатам-бройлерам у дозі 25 мг/кг маси тіла у формі розчину, максимальна його концентрація була у сироватці крові через 2,56 год і становила 1,06 мкг/мл, а найменший показник було встановлено через 24 год – 0,63 мкг/мл [7].

Виділення тилмікозину фосфату з досліджуваних органів здорових курчат-бройлерів, після припинення застосування препарату Тилмокс 25 %, відбувалося з різною інтенсивністю. Зокрема, за період з 96 до 120 год його вміст у легенях зменшувався майже у 2 рази, у печінці – 1,6 рази, нирках – 1,4 рази, тимчасом у серцевому м'язу лише в 1,3 рази; за період з 120 до 144 год – у 1,4; 1,6; 1,4 та 1,7 рази відповідно, а за період із 192 до 216 год його залишкові кількості у легенях зменшувалися у 2,2 рази, печінці – 1,3 рази, нирках – 1,2 рази, тимчасом у серцевому м'язу його залишкові кількості становили 0,2 мкг/г лише в одній із трьох досліджуваних проб.

Хоча виділення тилмікозину відбувалося досить інтенсивно з усіх органів, однак його залишкові кількості у легенях були найбільшими в усі 5 аналізувань з 120 до 216 години. Наявність тилмікозину фосфату у значних кількостях в легенях птиці забезпечуватиме тривалу протимікробну дію навіть після припинення його застосування.

Особливістю фармакокінетики тилмікозину вважаємо його повне виділення з грудних м'язів, що має важливе значення для безпечності курятини.

Подібні результати щодо закономірностей виділення тилмікозину фосфату з організму курчат-бройлерів були встановлені іншими дослідниками. Зокрема, у здорових курчат-бройлерів, яким впродовж 5 діб один раз на добу давали перорально тилмікозину фосфат у дозі 25 мг/кг маси тіла та визначали його вміст у сироватці крові, внутрішніх органах та м'язів стегна через 2 год, 1; 2; 5; 7; 9 та 13 діб після останнього застосування, залишкові кількості тилмікозину виявляли у печінці, нирках, легенях, селезінці, м'язів стегна через 2 год, 1,

2 та 5 діб; у жирі та сироватці крові – через 2 год, 1 та 2 доби. Найбільші залишкові кількості незалежно від часу досліджень було встановлено у легенях – від  $30,67 \pm 0,67$  мкг/г через 2 год, до  $15,20 \pm 2,00$  мкг/г на 5 добу; печінці – від  $19,20 \pm 0,00$  до  $5,73 \pm 0,67$  мкг/г; нирках – від  $13,20 \pm 0,00$  до  $3,44 \pm 0,48$  мкг/г; м'язах стегна – від  $5,73 \pm 0,67$  до  $0,55 \pm 0,03$  мкг/г [7].

Нашими дослідженнями встановлено подібну закономірність вмісту залишкових кількостей тилмікозину фосфату. Зокрема, його виявляли на 1, 2 та 5 добу після припинення застосування препарату Тилмокс 25 % у печінці, нирках, легенях та серцевому м'язу, тимчасом у грудних м'язах – лише через 1, 2, 3 та 4 доби, а через 5 діб – не виявляли. Найбільші залишкові кількості незалежно від часу досліджень встановили у легенях – від  $8,25 \pm 0,29$  мкг/г на першу добу до  $1,20 \pm 0,03$  мкг/г на п'яту добу; печінці – від  $4,65 \pm 0,08$  до  $1,01 \pm 0,02$  мкг/г; нирках – від  $4,11 \pm 0,26$  до  $0,91 \pm 0,03$  мкг/г; серцевому м'язу – від  $3,52 \pm 0,34$  до  $0,02 \pm 0,00$  мкг/г; тимчасом у грудних м'язах –  $2,24 \pm 0,18$  мкг/г на першу добу,  $2,02 \pm 0,16$  мкг/г на другу,  $1,58 \pm 0,31$  мкг/г на третю та  $1,41 \pm 0,15$  мкг/г на четверту, а через 5 діб його не виявляли.

**Висновки.** 1. За застосування здоровим курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 % відповідно до рекомендованої схеми за захворювань, що супроводжуються ураженням органів дихання, досліджувані показники фармакокінетики тилмікозину фосфату мали наступні характеристики: тилмікозину фосфат проявляє високу біодоступність, швидко розподіляється у внутрішні органи та грудні м'язи і через 2 год досягає максимальних кількостей у легенях та печінці; через 26 год – у нирках та через 52 год – у грудних та серцевому м'язях.

2. Упродовж періоду застосування (96 год) здоровим курчатам-бройлерам препарату Тилмокс 25 %, тилмікозину фосфат у найбільших кількостях розподілявся у легені, значно менше у печінку, а найменше – у нирки, серцевий та грудні м'язи.

3. Розподіл тилмікозину фосфату в максимальних кількостях у легені засвідчує про його вибірково здатність до нагромадження у цьому органі, що має важливе значення за локалізації збудників інфекційних захворювань у легенях птиці та для лікування хворих на респіраторні захворювання різної етіології.

4. Виведення тилмікозину фосфату з організму здорових курчат-бройлерів найінтенсивніше відбувається впродовж 48 год після припинення застосування препарату Тилмокс 25 % (у період з 96 до 144 год досліджу), а в подальшому процес сповільнюється.

5. Залишкові кількості тилмікозину фосфату у внутрішніх органах під час припинення застосування препарату Тилмокс 25 % (з 96 до 216 год досліджу) засвідчують про тривалий період його виведення та, завдяки цьому, одночасне забезпечення протимікробного ефекту. Відсутність залишкових кількостей тилмікозину фосфату у грудних м'язах здорових курчат-бройлерів на 216 год є важливим показником для безпечності курятини.

**Відомості про дотримання біоетичних норм.** Експериментальні дослідження проводили із дотриманням вимог Закону України № 3447 – IV від 21.02.06 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» та відповідно до основних принципів «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986), декларації «Про гуманне ставлення до тварин» (Гельсінкі, 2000) і Національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

**Відомості про конфлікт інтересів.** Авторі декларують, що не мають конфлікту інтересів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Creemer L.C., Beier R. C., Kjehl D. E. Facile Synthesis of Tilmicosin and Tylosin Related Haptens for Use as Protein Conjugates. *The journal of antibiotics*. 2003. Vol. 56 (5). P. 481–487. DOI:10.7164/antibiotics.56.481
2. Rasheed M. A., Ashraf M., Javeed A. Toxicological evaluation of tilmicosin after intramuscular injection in broiler chicken. *The Journal of Animal & Plant Sciences*. 2018. Vol. 28 (6). P. 1678–1686. URL: [thejaps.org.pk/doks/v-28-06/19.pdf](http://thejaps.org.pk/doks/v-28-06/19.pdf)
3. Pharmacokinetics and Tissue Residues of Tilmicosin in Normal and Experimentally Mycoplasma Gallisepticum-Infected Broiler Chickens/A. Elkomy et al. *Benha veterinary medical journal* [Special issue for the 6 th scientific international conference]. 2018. Vol. 34 (3). P 188–205. DOI:10.21608/BVMJ.2018.44745
4. Synthesis and antimicrobial evaluation of 20-deoxy-20-(3,5-dimethylpiperidin-1) desmycosin (tilmicosin, EL-870) and related cyclic amino derivatives/M. Debono et al. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 1989. Vol. 42 (8). P. 1253–1267. DOI:10.7164/antibiotics.42.1253
5. Dimitrova D., Georgiev K., Tsoneva D. Pharmacokinetics of tilmicosin in broiler chickens after single oral application. *Institute of Mountain Animal Stockbreeding and Agriculture, Troyan Bulgaria*. 2012. Vol. 15. No. (1). P. 1–12. URL: [agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=BG2012000468](http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=BG2012000468)
6. Xu S., Dieter A. Tilmicosin. Addendum to the monographs prepared by the 47th meeting of the Committee. *FAO Food and Nutrition Paper*. 2008. 41 (9). P. 2–37. URL: [fileadmin/user\\_upload/vetdrug/docs/6-2009-tilmicosin.pdf](http://fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/6-2009-tilmicosin.pdf)
7. Dimitrova D., Petkov P., Tsoneva D. Pharmacokinetics of tilmicosin in calves after single subcutaneous application. *Agri. Sci. & technol*. 2012. Vol. 4 (3). P. 211–214. URL: [researchgate.net/publication/262047971\\_](http://researchgate.net/publication/262047971_)

Pharmacokinetics of tilmicosin in calves after single subcutaneous application

8. Efficacy of intramammary tilmicosin and risk factors for cure of Pharmacokinetics and Tissue Residues of Tilmicosin in Normal and Experimentally Mycoplasma Gallisepticum-Infected Broiler Chickens Staphylococcus aureus infection in the dry period/R.T. Dingwell et al. J. Dairy Sci. 2003. Vol. 86 (1). P. 159–168. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(03)73596-6.

9. Elbadawy M., Aboubakr M. Pharmacokinetics, tissue residues of tilmicosin phosphate (tilmicoral®) and its in vitro and in vivo evaluation for the control of Mycoplasma gallisepticum infection in broiler chickens. Int. J. Pharmacol. Toxicol. 2017. Vol. 5 (1). P. 11–16. DOI:10.14419/ijpt.v5i1.7084

10. Comparison of pharmacokinetics of tilmicosin in healthy pigs and pigs experimentally infected with Actinobacillus pleuropneumoniae/J. Xiong et al. New Zealand Veterinary Journal. 2019. Vol. 67 (5). P. 257–263. DOI:10.1080/00480169.2019.1633434

11. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Integration and Resistance Analysis of Tilmicosin Against Mycoplasma gallisepticum in an In Vitro Dynamic Model/Z. Huang et al. Experimental pharmacology and drug discovery. 2019. 492. P. 187–197. DOI:10.1080/00480169.2019.1633434

12. Elsayed M., Elkomy A., Aboubakr M., Morad M. Tissue residues, hematological and biochemical effects of tilmicosin in broiler chicken. Vet. Med. Int. 2014. P. 1–6. DOI:10.1155/2014/502872

13. Jordan F.T.W., Forrester C.A., Hodge A., Reeve-Johnson L.G. The comparison of an aqueous preparation of tilmicosin with tylosin in the treatment of Mycoplasma gallisepticum infection of turkey poults. Avian Dis. 1999. Vol. 43 (3). P. 521–525. PMID:10494422

14. Abu-Basha E. A., Idkaidek N. M., Al-Shunnaq A. F. Pharmacokinetics of tilmicosin (provital powder and pulmotil liquid ac) oral formulations in chickens. Veterinary Research Communications. 2007. Vol. 31 (4). P. 477–485. DOI:10.1007/s11259-006-3543-6

15. Dispositions kinetics, in vitro plasma protein binding, and tissue residues of tilmicosin in healthy and experimentally (CRD) infected broiler chickens/T. Attia et al. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2018. Vol. 7 (11). P. 2201–2208. DOI:10.18203/2319-2003.ijbcp20184328

16. Keles O., Bakirel T., Sener S. Pharmacokinetics and tissue levels of tilmicosin in fows. Tur J Vete Ani Sci. Turkish Journal of Veterinary and Fnmals Sciences. 2001. Vol. 25. P. 629–34. URL:journal.tubitak.gov/veterinary/issues/vet-01-25-4/vet-25-4-30-0010-17.pdf

17. Pharmacokinetics of Tilvasolin alone or in combination with Vitamin E in broiler chickens/ F.I.A. El-Ela et al. Asian Journal of Animal and Veterinari Advances. 2015. Vol. 10 (10). P. 556–566. DOI:10.3923/ajava.2015.556.566

18. Keles O., Bakirel T., Sener S. Pharmacokinetics and tissue levels of tilmicosin in fows. Turk. J. Vet. Anim. Sci. 2001. Vol. 25 (4). P. 629–634. PMID: 8790882

19. Kleven S.H. Summary of discussion of avian mycoplasma team, IRPCM, IOM. Avian Pathol. 1990. Vol. 19. P. 795–800. PMID: 9454912

20. Horie M., Takegami H., Toya K., Nakazawa H. Determination of macrolide antibiotics in meat and fish by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. Analytica Chimica Acta. 2003. Vol. 44 (3). P. 150–154. DOI:10.3358/shokueishi.44.150.

## REFERENCES

1. Creemer, L., Beier, R., Kjehl, D. (2003). Facile synthesis of tilmicosin and tylosin related haptens for use as protein conjugates. The journal of antibiotics. Vol. 56(5), pp. 481–487. DOI:10.7164/antibiotics.56.481

2. Rasheed, M. A., Ashraf, M., Javeed, A. (2018). Toxicological evaluation of tilmicosin after intramuscular injection in broiler chicken. The Journal of Animal & Plant Sciences. Vol. 28(6), pp. 1678–1686. Available at:thejaps.org.pk/doks/v-28-06/19.pdf

3. Elkomy, A., Eltanany, N., Aboubakr, M., Mohamed, Z., Elbadawy, M. (2018). Pharmacokinetics and Tissue Residues of Tilmicosin in Normal and Experimentally Mycoplasma Gallisepticum-Infected Broiler Chickens. Benha veterinary medical journal, [Special issue for the 6 th scientific international conference]. Vol. 34, no. 3, pp. 188–205. DOI:10.21608/BVMJ.2018.44745

4. Debono, M., Willard, K.E., Kirst, H.A., Wind, J.A., Crouse, G.D., Tao, E.V., Vicenzi, J.T., Counter, F.T., Ott, J.L., Ose, E.E. (1989). Synthesis and antimicrobial evaluation of 20-deoxo-20-(3,5-dimethylpiperidin-1) desmycosin (tilmicosin, EL-870) and related cyclic amino derivatives. J. Antibiot. (Tokyo). Vol. 42 (8), pp. 1253–1267. DOI:10.7164/antibiotics.42.1253

5. Dimitrova, D., Georgiev, K., Tsoneva, D. (2012). Pharmacokinetics of tilmicosin in broiler chickens after single oral application. Institute of Mountain Animal Stockbreeding and Agriculture, Troyan Bulgaria. Vol. 15, no. (1), pp. 1–12. Available at:agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=BG2012000468

6. Xu, S., Dieter, A. (2008). Tilmicosin. Addendum to the monographs prepared by the 47th meeting of the Committee. FAO Food and Nutrition Paper. Vol. 41(9), pp. 2–37. Available at:fileadmin/user\_upload/vetdrug/docs/6-2009-tilmicosin.pdf

7. Dimitrova, D., Petkov, P., Tsoneva, D. (2012). Pharmacokinetics of tilmicosin in calves after single subcutaneous application. Agri. Sci. & technol. Vol. 4 (3), pp. 211–214. Available at:researchgate.net/publication/262047971\_Pharmacokinetics\_of\_tilmicosin\_in\_calves\_after\_single\_subcutaneous\_application

8. Dingwell, R.T., Leslie, K.E., Duffield, T.F., Schukken, Y.H., DesCoteaux, L., Keefe, G.P., Kelton, D.F., Lissemore, K.D., Shewfelt, W., Dick, P., Bagg, R. (2003). Efficacy of intramammary tilmicosin and risk factors for cure of Pharmacokinetics and Tissue Residues of Tilmicosin in Normal and Experimentally Mycoplasma Gallisepticum-Infected Broiler Chickens Staphylococcus aureus infection in the dry period. J. Dairy Sci. Vol. 86(1), pp. 159–168. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(03)73596-6.

9. Elbadawy, M., Aboubakr, M. (2017). Pharmacokinetics, tissue residues of tilmicosin phosphate (tilmicoral®) and its in vitro and in vivo evaluation for the control of Mycoplasma gallisepticum infection in broiler chickens. Int. J. Pharmacol. Toxicol. Vol. 5 (1), pp. 11–16. DOI:10.14419/ijpt.v5i1.7084

10. Xiong, J., Zhu, Q., Yang, S., Zhao, Y., Cui, L., Zhuang, F., Qui, Y., Cao, J. (2019). Comparison of pharmacokinetics of tilmicosin in healthy pigs and pigs experimentally infected with Actinobacillus pleuropneumoniae. New Zealand Veterinary Journal. Vol. 67(5), pp. 257–263. DOI: 10.1080/00480169.2019.1633434



11. Huang, Z., Wu, Y., Zhou, Z., Xia, X., Cu, X., Cai, Q., Ding, H. (2019). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Integration and Resistance Analysis of Tilmicosin Against *Mycoplasma gallisepticum* in an In Vitro Dynamic Model. *Experimental pharmacology and drug discovery*. Vol. 492, pp. 187–197. DOI:10.3389/fphar.2019.00670

12. Elsayed, M., Elkomy, A., Aboubakr, M., Morad, M. (2014). Tissue residues, hematological and biochemical effects of tilmicosin in broiler chicken. *Vet. Med. Int.* pp. 1–6. DOI:10.1155/2014/502872

13. Jordan, F.T.W., Forrester, C.A., Hodge, A., Reeve-Johnson, L.G. (1999). The comparison of an aqueous preparation of tilmicosin with tylosin in the treatment of *Mycoplasma gallisepticum* infection of turkey poults. *Avian Dis.* Vol. 43(3), pp. 521–525. PMID:10494422

14. Abu-Basha, E., Idkaidek, N., Al-Shunnaq, A. (2007). Pharmacokinetics of tilmicosin (provitol powder and pulmotil liquid ac) oral formulations in chickens. *Veterinary Research Communications*. Vol. 31(4), pp. 477–485. DOI:10.1007/s11259-006-3543-6

15. Attia, T., Latif, A., El-Hanbally, S., El-Gendy, H., El Gendy, H. (2018). Dispositions 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*. Vol. 7(11), pp. 2201–2208. DOI:10.18203/2319-2003.ijbcp20184328

16. Keles, O., Bakirel, T., Sener, S. (2001). Pharmacokinetics and tissue levels of tilmicosin in fows. *Tur J Vete Ani Sci. Turkicsh Journal of Veterinary and Animals Sciences*. Vol. 25, pp. 629–634. Available at: journal.tubitak.gov/veterinary/ issues/vet-01-25-4/vet-25-4-30-0010-17.pdf

17. El-Ela, F.I.A., El-Banna, H.A., El-Deen, M.B., El-Gendy, A.A., Tohamy, M.A. (2015). Pharmacokinetics of Tilvasolin alone or in combination with Vitamin E in broiler chickens. *Asian Journal of Animal and Veterinari Advances*. Vol. 10(10), pp. 556–566. DOI:10.3923/ajava.2015.556.566

18. Keles, O., Bakirel, T., Sener, S. (2001). Pharmacokinetics and tissue levels of tilmicosin in fowls. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* Vol. 25(4), pp. 629–634. PMID: 8790882

19. Kleven, S.H. (1990). Summary of discussion of avian mycoplasma team, IRPCM, IOM. *Avian Pathol.* Vol. 19, pp. 795–800. PMID: 9454912

20. Horie, M., Takegami, H., Toya, K., Nakazawa, H. (2003). Determination of macrolide antibiotics in meat and fish by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. Vol. 44(3), pp. 150–154. DOI:10.3358/shokueishi.44.150.

#### **Фармакокинетические показатели тилмикозина фосфата в организме здоровых цыплят-бройлеров**

**Духницкий В.Б., Соколюк В.М., Тишковская А.М., Тишковский М.Я., Лигомина И.П.**

В статье приведены результаты исследований поступления, распределения и выделения тилмикозина фосфата (действующее вещество препарата Тилмокс 25 %) из организма здоровых цыплят-бройлеров кросса КОББ-500 за перорального применения. Установлено быстрое всасывание тилмикозина фосфата из пищеварительного канала птицы и его поступление во внутренние органы. Максимальное содержание тилмикозина фосфата было установлено в легких и печени уже через 2 часа от начала применения раствора препарата Тилмокс 25 %,

которое составляло:  $17,02 \pm 0,24$  и  $12,78 \pm 0,22$  мкг/г соответственно, в почках через 26 часов –  $8,25 \pm 0,19$  мкг/г, грудной и сердечной мышце через 52 часа –  $6,19 \pm 0,28$  и  $5,23 \pm 0,39$  мкг/г соответственно.

Применение здоровой птице препарата Тилмокс 25 % не сопровождалось накоплением тилмикозина фосфата (материальная кумуляция), поскольку его содержание во внутренних органах и мышцах птицы не зависело от длительности применения препарата.

Максимальное содержание тилмикозина фосфата на протяжении 96-часового применения цыплятам-бройлерам препарата Тилмокс 25 % выявляли в легких, что свидетельствует о его выборочном накоплении.

Распределение тилмикозина фосфата в максимальных количествах в легкие имеет важное значение при локализации возбудителей инфекционных заболеваний в легких птицы, а также для лечения больных респираторными заболеваниями различной этиологии.

Прекращение применения препарата Тилмокс 25 % сопровождалось существенным уменьшением содержания его действующего вещества – тилмикозина фосфата в исследуемых органах. Через 24 часа после прекращения его применения (на 120 час опыта), содержание тилмикозина фосфата в легких было меньше в 1,9 раза, печени – 1,6 раза, почках – 1,4 раза, грудной мышце – 1,7 раза, сердечной мышце – 1,3 раза, в сравнении с показателями на 96 час. Через 5 суток после прекращения применения цыплятам-бройлерам препарата Тилмокс 25 % (через 216 часов опыта), остаточные количества тилмикозина фосфата в исследуемых органах составляли: в легких –  $1,20 \pm 0,03$  мкг/г; печени –  $1,01 \pm 0,02$  мкг/г; почках –  $0,91 \pm 0,03$ . Наименьшее содержание тилмикозина фосфата, в этот период исследований, было только в одной из троих проб сердечной мышцы –  $0,02$  мкг/г, в грудной мышце его не выявляли.

**Ключевые слова:** Тилмокс 25 %, органы, распределение, накопление, выведение, фармакокинетика.

#### **Pharmacokinetic parameters of Tilmicosin Phosphate in the body of healthy broiler chickens**

**Dukhnitsky V., Sokolyuk V., Tishkovskaya A., Tishkovskiy M., Ligomina I.**

The article presents the results of studies of the intake (oral administration), distribution and excretion of Tilmicosin Phosphate (active ingredient of the Tilmox 25%) from the body of healthy broiler chickens of the КОББ-500 cross. The rapid absorption of Tilmicosin Phosphate from the alimentary tract of the birds and its entry into the internal organs was established. The maximum content of Tilmicosin Phosphate was found in the lungs and liver. Only in 2 hours after the beginning of the Tilmox 25% solution application, which was  $17.02 \pm 0.24$  and  $12.78 \pm 0.22$   $\mu\text{g} / \text{g}$ , its content in the kidneys after 26 hours was  $8.25 \pm 0.19$   $\mu\text{g} / \text{g}$ , pectoral and cardiac muscles after 52 hours -  $6.19 \pm 0.28$  and  $5.23 \pm 0.39$   $\mu\text{g} / \text{g}$ , respectively.

Consumption of Tilmox 25% solution by a healthy bird was not accompanied by the accumulation of Tilmicosin Phosphate (material accumulation), since its content in the internal organs and muscles of the bird did not depend on the duration of the drug use.

During 96 hours of Tilmox 25% solution consumption by broiler chickens the maximum content of Tilmicosin Phos-

phate was detected in the lungs, which indicates its tissue tropism.

The distribution of Tilmicosin Phosphate in maximum amounts to the lungs ("organ affinity" or "tissue tropism") is important when infectious agents are localization in the lungs of poultry, as well as for the treatment of patients with respiratory diseases of various etiology.

The cessation of the use of Tilmox 25% was accompanied by a significant decrease in the content of its active substance, Tilmicosin Phosphate, in the organs under study. Twenty-four hours after the cessation of consumption the tilmox solution (120 hours of the experiment), the content of Tilmicosin Phosphate in the lungs was 1.9 times less, liver –

1.6 times, kidneys – 1.4 times, pectoral muscle - 1.7 times, cardiac muscle – 1.3 times less, compared with indicators on 96 hours of experiment. Five days after the cessation of feeding the tilmox solution to broiler chickens (216 hours of the experiment), the residual amounts of Tilmicosin Phosphate in the organs under study were: in the lungs –  $1.20 \pm 0.03 \mu\text{g} / \text{g}$ ; liver –  $1.01 \pm 0.02$ ; kidneys -  $0.91 \pm 0.03 \mu\text{g} / \text{g}$ . The lowest content of Tilmicosin Phosphate, during this period of research, was only in one of the three samples of the heart muscle –  $0.02 \mu\text{g} / \text{g}$ , and it was not detected in the pectoral muscle.

**Key words:** Tilmox 25 %, organs, distribution, accumulation, excretion, pharmacokinetics.



Copyright: Духницький В.Б. та ін. © 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.



ORCID iD:

Духницький В.Б.

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

Соколюк В.М.

<https://orcid.org/0000-0003-2311-1910>

Тишківська А.М.

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

Тишківський М.Я.

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

Лігоміна І.П.

<https://orcid.org/0000-0001-8569-9487>