

unfavorable factors of the environment in violation of hygiene feeding and maintenance, reduced dynamics of the immune response and reduce the effectiveness of specific drugs, as well as increased susceptibility of the organism bird to the action of bacteria, viruses and other pathogens. In this regard, the aim of our study was to investigate the pharmacodynamics immunomodulator "Avesstym™". The study of the "Avesstym™" drug's pharmacokinetics is presented in the article. Immunomodulator and products of its metabolism output from the rabbits' body with urine. Development and pharmaco-toxicological evaluation of drug "Avesstym™" were conducted at the Chair of vet. san. examination, microbiology, and zoohygiene, safety and quality of animal products SNAU, and at the Chair of Pharmacology, analytical chemistry, toxicology and inorganic chemistry Zaporizhskiy State Medical University. All experimental procedures and surgery was performed according to the "Regulations of using animals in biomedical research." In the absorption spectra of urine's samples the typical absorption band morpholino 2- (5- (pyridine-4-yl) -1,2,4-triazoles 3-iltio) acetate ("Avesstym™") was registered through 6 hours after administration of the solution "Avesstym™" and through 24 hours. Sample's acquisitions amounted to acquisitions of intact solution through 32 hours and it is indicating about the absence of the compound in the urine. During the analyses of our research we can note gradual reduction of the of morpholinom 2- (5- (pyridine-4-yl) -1,2,4-triazoles 3-iltio) acetate concentration in urine. Comparing cytogenetic action equimolar concentrations of immunomodulator at a dose 1/5 LD50 at five times administration was not identified cytogenetic activity of drug "Avesstym™". It was proved that 0.1 cm3 solution morpholino 2- (5- (4-pyridyl) -1,2,4-triazoles 3-iltio) acetate of "Avesstym™" in range 0,1-1000 mg at introduction to 2.5 cm3 agar and add 0.1 cm3 test strains and 0.5 cm3 microsomal activating mixture does not has mutagenic effect.

Keywords: pharmacodynamics, immunomodulator "Avesstym™".

Рецензент: д.вет.н., професор Березовський А. В.

Дата надходження до редакції: 24.01.2016 р.

УДК: 619: 639.2.09; 639.3.09

РОЗРОБКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «РИБОСАН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИБИ ЗА АЕРОМОНОЗУ

Р. В. Петров*, к.вет.н., доцент, Сумський національний аграрний університет

Ю. П. Балим, д.вет.н., професор, Харківська зооветеринарна академія

*Науковий консультант – професор, д.вет.н. Фотіна Т. І.

У статті наведені дані щодо розробки та експериментальних досліджень антибактеріального препарату «Рибосан», який створений на основі сульгіну та триметоприму. Дослідження проведенні щодо антибіотикорезистентності мікроорганізмів виділених з коропів уражених аеромонозом показали їх чутливість до сульгіну та триметоприму. Проведені дослідження дозволили встановити найбільш оптимальне співвідношення компонентів препарату, а також мінімальну бактеріцидну концентрацію та мінімальну інгібуючу концентрацію компонентів препарату «Рибосан». Дослідженнями проведеними на білих мишах та коропах доведено, що препарат належить до практично нетоксичних речовин за класифікацією речовин за токсичністю.

Ключові слова: аеромоноз, «Рибосан», сульгін, триметоприм, «Бровафарма», безпека, риба, токсичність.

Постановка проблеми у загальному вигляді. Євроінтеграційний шлях розвитку України вимагає від агропромислового комплексу отримання доброякісної і безпечної в екологічному та ветеринарно-санітарному відношенні продукції для забезпечення потреб населення. На сьогоднішній день аквакультура є самим швидкозростаючим сегментом світового сільського господарства, що інтенсивно розвивається [1]. На заваді розвитку рибництва стоять хвороби риби інфекційної етіології, до яких відноситься аеромоноз. Аеромоноз (*Aeromonosis*, *Septicaemia haemorrhagica suprinorum*, краснуха коропів, інфекційна черевна водянка, люблінська хвороба) – інфекційна хвороба ставкових риб, що проявляється геморагічним запаленням шкіри й внутрішніх органів, водяною, екзофтальмом, утво-

ренням на тілі специфічних виразок [2].

У 50-х роках минулого століття в літературі з'явилися повідомлення про можливу небезпеку аеромонад для людей [3, 4]. Аеромонади були визнані в якості потенційних харчових патогенів ще в 90-х роках ХХ століття. Збудника виділяли з прісної води, з риби і з моллюсків, а також з м'яса й свіжих овочів [5, 6].

Зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями. Проведенні дослідження були частиною комплексних наукових досліджень кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки та якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету за тематичним планом науково-дослідної роботи "Розробка заходів щодо лікування та профілактики заразних хвороб риб. Удосконалення методів

ветеринарно-санітарної оцінки гідробіонтів" № державної реєстрації 0112U008508.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. На аеромоноз хворіють коропа різного віку, частіше у віці 2-3 років, а також сазани, линки, карасі, плотва, лящ, білий амур. Джерелом збудника інфекції є хвора риба та риба-мікробоносій. В благополучні водойми збудник хвороби може бути занесений з інфікованою рибою, рибальським інвентарем, знаряддями лову, а також під час міграції риби. Збудник в неблагополучній водоймі за оптимальної температури може розмножуватися [7]. Зараження відбувається під час прямого контакту здорової риби з хворою, через травний канал, пошкоджену шкіру та зябра. Захворювання виникає у весняно-літній період року і припиняється взимку, коли знижується температура води. Зараженню та поширенню хвороби сприяє підвищена густина посадки коропів у водоймах, неповноцінні корми, нестача у воді кисню, забруднення ставків органічними речовинами тваринного походження, зміна рН середовища. Захворювання проходить у вигляді епізоотії, загиньби риби становить 25-90 % [2, 8].

Гострий перебіг аеромонозу перебігає швидкоплинно (5-10 діб). Відхід риби може сягати 10-90 % [9]. Після спалаху інфекції спостерігаються наслідки захворювання – зниження темпів росту риби, коефіцієнту вгодованості і, як результат, отримання нестандартного посадкового матеріалу і товарної продукції [10].

Для лікування риби хворої на аеромоноз в більшості випадків використовуються антибіотики, сульфаніламідні препарати та нітрофурани, які дозволені до використання в рибництві з урахуванням термінів каренції [2, 7-9, 11]. Перед використанням антибактеріальних препаратів необхідно обов'язково дослідити антибіотикорезистентність до даних препаратів, щоб забезпечити ефективне лікування і запобігти утворенню резистентних штамів бактерій і наявності залишків антибактеріальних препаратів в продуктах рибництва [2, 8, 12].

Постановка завдання. Метою нашої роботи розробка нового антибактеріального препарату «Рибосан», з урахуванням результатів визначення антибіотикорезистентності виділених культур мікроорганізмів для лікування риби за аеромонозу.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводились на базі кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету, науково-виробничої фірми «Бровафарма».

Бактеріологічні дослідження проводилися згідно з вимогами викладеними у довіднику Берджи.

Визначали чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків методом дифузії в агар згідно з «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (2007 р). Кожна постановка тесту на антимікробну чутливість супроводжувалася контролем якості середовищ на стерильність та рН.

Розробку нового препарату для рибництва «Рибосан» та токсикологічні дослідження виконували на клінічно здорових лабораторних тваринах, які підбирались за принципом аналогів та утримувалися в однакових умовах згідно з методичними рекомендаціями «Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин» (1997) та «Доклінічними дослідженнями ветеринарних лікарських засобів» (2006).

При розробці препарату «Рибосан» визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) та мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК).

Чутливість виділених з ураженої риби культур мікроорганізмів до препаратів сульфін та триметоприму визначали за рівнем його мінімальної бактерицидної концентрації. Для визначення МБК використовували метод серійних розведень в рідкому поживному середовищі – МПБ. Для дослідження використовували мікробну суспензію, яка еквівалентна 0,5 за стандартом Мак Фарланда, що розведена в МПБ до концентрації 10^6 КУО/см³. По 0,5 см³ мікробної суспензії вносили в кожен пробірник, яка містила 0,5 см³ відповідного розведення препаратів сульфін та триметоприм та їх суміші у різних співвідношеннях, а також вносили в одну пробірник поживного середовища без антибіотику в якості контролю. Кінцева концентрація кожного мікроорганізму в останній пробірці – $2,5 \times 10^5$ КУО/см³. У МПБ вносили в відповідній концентрації препарати сульфін та триметоприм в різних співвідношеннях та засівали бактеріальною суспензією, що містила досліджувані культури мікроорганізмів. МІК досліджуваних препаратів сульфін та триметоприм щодо досліджуваних культур бактерій – це концентрація, яка викликала повне припинення видимого росту мікроорганізмів, що визначало ступінь їх чутливості до антибактеріальних препаратів. Для визначення ступеня бактерицидної дії антибактеріальних препаратів та їх суміші у різному співвідношенні із останніх прозорих пробірок проводили посів на агарове середовище. МБК - найменша концентрація антибактеріального препарату в пробірці, посів із якої після інкубації не давав росту на поживному середовищі.

Результати власних досліджень. Визначення чутливості виділених мікроорганізмів з поверхневих та глибоких шарів м'язів ураженої *A. hydrophila* риби до антибактеріальних препаратів було проведено за допомогою дискового методу. Результати цих досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

**Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів *A. hydrophila*
та інших мікроорганізмів ізольованих з поверхні ураженої риби
за допомогою дискового методу**

Препарати	<i>A. hydrophila</i>	<i>Escherichia</i> <i>spp.</i>	<i>Klebsiela</i> <i>spp.</i>	<i>Enterobacter</i> <i>spp.</i>	<i>Citrobacter</i> <i>spp.</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>spp.</i>	<i>Proteus</i> <i>spp.</i>	<i>Flavobacteriu</i> <i>m</i> <i>spp.</i>	<i>Micrococcus</i> <i>spp.</i>
Амоксицилін	++	-	+++	-	-	-	+	++	+
Ампіцилін	+	-	++	-	++	-	-	+	-
Доксицилін	-	-	+++	-	-	-	-	++	-
Еритроміцин	+	-	++	-	+	-	-	+	+
Лінкоміцин	++	-	+	+++	+	-	-	-	-
Окситетрациклін	+	+	-	-	++	+	-	+	+++
Пеніцилін	-	-	-	-	-	-	-	++	+
Спірамицин	++	-	+	-	+++	-	-	++	-
Сульгін	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++
Сульфадіазин	++	-	+++	-	+	-	-	+++	+
Сульфаметозин	+	-	-	-	+	-	-	+	+
Тилозин	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Триметоприм	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	++	+++
Хлортетрациклін	++	-	-	-	++	-	-	+	+
Цефквіном	+++	-	++	-	++	-	-	+	+++
Цефтіофур	-	-	++	-	++	-	+	+++	+
Бровасептол-концентрат	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++	++

Примітка: «-» – культура резистентна до препарату; «+» – культура слабочутлива до препарату; «++» – культура чутлива до препарату; «+++» – культура високочутлива до препарату.

Аналізуючи дані таблиці 1, можемо сказати, що *A. hydrophila* та інші мікроорганізми виділені з ураженої аеромонозом риби були найбільш чутливі до сульгину (зона затримки росту – 25-32 мм) та триметоприму (зона затримки росту – 25 мм). У зв'язку з цим на базі НВФ «Бровафарма» були проведені дослідження та створений новий препарат «Рибосан», який складається з засобів дозволених в рибництві – сульгину та триметоприму.

Сульгін (*Sulginum*) - синоніми абігуаніл, асептик гуанидин, гуанидин, нео-сульфонамід, сульфагуанідін, N-(4-амінобензолсульфоніл) гуанідин, органічна речовина, має вигляд білих кристалів, хімічна формула $C_7H_{10}N_4O_2S$, без запаху, розчинний в кислотах. Фармакологічна дія: сульфаниламідний препарат. Сульгін дуже повільно всмоктується. Основна кількість препарату, прийнятого внутрішньо, затримується в кишечнику і виділяється з калом. Є ефективним засобом для лікування кишкових інфекцій.

Триметоприм (*Trimethoprimum*) - бактеріостатичний антибіотик, в основному використовується для профілактики і лікування захворювань сечовидільної системи. Належить до сімейства інгібіторів дигідрофолат-редуктази. Хімічна назва

5-[(3,4,5-Триметоксифеніл)метил]-2,4-пиримидиндіамін. $C_{14}H_{18}N_4O_3$. Триметоприм представляє з себе білий кристалічний порошок без запаху і смаку. Практично не розчиняється у воді, погано розчинний у спирті. Фармакологічна дія - антибактеріальна, бактеріостатична. Інгібує фолатредуктазу і перешкоджає утворенню тетрагідрофолієвої кислоти. Активний відносно грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Після прийому внутрішньо швидко всмоктується. Максимальна концентрація визначається через 1-3 години. Високий рівень створюється в сечовивідних шляхах. Метаболізується в печінці. Екскретується нирками.

Для обґрунтування оптимального співвідношення складових частин комплексного антибактеріального препарату «Рибосан» було проведено ряд досліджень. Мікроорганізми, які були виділені з рибогосподарств при дослідженні диско-дифузійним методом, показали найбільшу зону затримки росту при використанні дисків, просочених сумішшю 25 %-вих розчинів антибактеріальних препаратів сульгину та триметоприму (табл. 2).

Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з сульгінном та триметопримом та їх сумішшю у різних співвідношеннях (мм)

Антибактеріальні препарати	<i>A. hydrophila</i>	<i>Escherichia s</i> <i>pp.</i>	<i>Klebsiela spp</i>	<i>Enterobacter</i> <i>spp.</i>	<i>Citrobacter</i> <i>spp.</i>	<i>Pseudomona</i> <i>s spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Flavobacteriu</i> <i>m spp.</i>	<i>Micrococcus</i> <i>spp.</i>
Сульгін	33 +++	18 ++	34 +++	32 +++	26 +++	24 ++	25 ++	19 ++	20 ++
Триметоприм	24 ++	21 ++	32 +++	29 +++	32 +++	21 ++	24 ++	29 +++	29 +++
Сульгін+ Триметоприм (1:1)	34 +++	33 +++	37 +++	36 +++	37 +++	36 +++	36 +++	39 +++	37 +++
Сульгін+ Триметоприм (1:2)	26 +++	21 ++	24 ++	29 +++	28 +++	23 ++	28 +++	21 ++	28 +++
Сульгін+ Триметоприм (2:1)	28 +++	18 ++	28 +++	26 ++	33 +++	24 ++	29 +++	24 ++	28 +++
Сульгін+ Триметоприм (1:3)	26 +++	21 ++	29 +++	24 ++	28 +++	23 ++	29 +++	23 ++	24 ++
Сульгін+ Триметоприм (3:1)	32 +++	21 ++	25 ++	25 ++	33 +++	30 +++	26 +++	27 +++	28 +++
Сульгін+ Триметоприм (3:2)	24 ++	26 +++	25 ++	28 +++	34 +++	27 +++	32 +++	28 +++	32 +++
Сульгін+ Триметоприм (2:3)	27 +++	30 +++	24 ++	28 +++	31 +++	32 +++	28 +++	31 +++	30 +++

Примітка. «+++» — чутливі; «++» — помірно резистентні; «+» — резистентні.

Аналізуючи дані таблиці встановлено, що найбільш доцільно використовувати для створення препарату «Рибосан» активної діючої речовини сульгін та триметоприм у співвідношенні

1:1.

В подальшому були проведені визначення мінімальної інгібуючої та бактерицидної концентрації сульгінну, які представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Мінімальна інгібуюча та бактерицидна концентрація антибактеріального препарату сульгінну

Культури мікроорганізмів	Концентрація, мкг/см ³											
	250	150	37,5	18,75	9,375	4,688	2,344	1,172	0,586	0,293	K	
<i>A. hydrophila</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Escherichia spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Klebsiela spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Enterobacter spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Citrobacter spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Proteus spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Flavobacterium spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Micrococcus spp.</i>	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація даного препарату відносно *A. hydrophila*, *Klebsiela spp.*, *Enterobacter spp.*, *Micrococcus spp.* становить 1,17 мкг/см³. Мінімальна бактерицидна концентрація для цих культур – 2,34 мкг/см³. Для інших культур мінімальна інгі-

буюча та бактерицидна концентрація становила відповідно 0,29 мкг/см³ та 1,77 мкг/см³.

Результати визначення мінімальної інгібуючої та бактерицидної концентрації триметоприму наведені в таблиці 4.

Мінімальна інгібуюча та бактерицидна концентрація антибактеріального препарату триметоприму

Культури мікроорганізмів		Концентрація мкг/см ³										
		250	150	37,5	18,75	9,375	4,688	2,344	1,172	0,586	0,293	К
A. hydrophila	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Escherichia spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Klebsiela spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Enterobacter spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Citrobacter spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Pseudomonas spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Proteus spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Flavobacterium spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Micrococcus spp.	МІК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБК	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

Мінімальна інгібуюча та бактерицидна концентрація для досліджених культур *A. hydrophila*, *Klebsiela spp.*, *Enterobacter spp.*, *Micrococcus spp.* становила 0,59 мкг/см³ та 2,34 мкг/см³ відповідно.

Перевірку даного препарату на гостру токсичність здійснювали на білих мишах, результати якої наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Визначення гострої токсичності препарату «Рибосан» на білих мишах

Доза препарату «Рибосан», АДР г/кг	Кількість тварин у групі	Кількість тварин, що загинули	Кількість тварин, що вижили
1	8	-	8
2	8	1	7
4	8	2	6
8	8	4	4
16	8	5	3
32	8	8	-

В результаті розрахунків отримали наступні показники, що при пероральному введенні препарату «Рибосан» білим мишам LD₁₆ = 0,65 г/кг, LD₅₀ = 11,17 г/кг, LD₈₄ = 21,68 г/кг, LD₁₀₀ = 26,94 г/кг.

Також проводили визначення гострої токсичності на коропах-двохрідках, яким задавали препарат «Рибосан» перорально через зонд в кількості 2 г/кг. В якості контролю використовували задавання крохмального клейстеру в тій же кількості (табл. 6).

Таблиця 6

Вживання риби при вивченні гострої токсичності препарату «Рибосан»

Препарат	Доза, г/кг	Кількість риби в групі, гол.	Загибло, гол.	Загибло, %
Крохмальний клейстер	2	30	0	0
«Рибосан»	2	30	0	0

Аналізуючи дані таблиці 6, препарат «Рибосан», введений перорально у дозі 2 г/кг, не викликав загибелі риби. При спостереженні за рибою протягом 14 діб не було виявлено змін у їх поведінці. Всі вони були живі, загибелі не відмічались. Препарат «Рибосан» належить до практично нетоксичних речовин за класифікацією речовин за токсичністю.

Висновки. 1. При дослідженні чутливості мікрофлори виділеної з риби ураженої аеромонозом встановлена її найбільша чутливість до таких антибактеріальних препаратів, як сульгін та триметоприм.

1. Доведено, що найбільш доцільно використовувати для створення препарату «Рибосан» активні речовини сульгін та триметоприм у співвідношенні 1:1.

2. Препарат «Рибосан», введений перорально у дозі 2 г/кг, не викликав загибелі риби і належить до практично нетоксичних речовин за класифікацією речовин за токсичністю.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується використання препарату «Рибосан» для лікування риби за аеромонозу у складі лікарсько-кормової суміші.

Список використаної літератури:

1. Алимов С.И. Рыбне господарство України: стан і перспективи [Текст] / Станислав Иванович Алімов. – К.: Вища освіта, 2003. – 336 с.
2. Давыдов О.Н. Болезни пресноводных рыб [Текст] / О. Н. Давыдов, Ю. Д. Темниханов. – К.: «Ветинформ», 2003. – 544 с.
3. Супотницький М. В. Микроорганізми, токсини і епідемії [Текст] / М. В. Супотницький – М.: Вузовська книга, 2000. – 376 с.
4. Хомякова Т. И. Иммуноморфология инфекционного процесса при экспериментальном инфицировании бактерией *Aeromonas hydrophila* [Текст] / Т. И. Хомякова, О. В. Макарова, Ю. Е. Козловский, Ю. Н. Хомяков // Актуальные проблемы транспортной медицины – 2009. - № 1 (15). – С. 59-63.
5. Llopis F. Epidemiological and clinical characteristics of bacteraemia caused by *Aeromonas* spp. as compared with *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / F. Llopis, I. Grau, F. E. Tubau // Scand J. Infect Dis. - 2004. – Vol. 36. – P. 335-341.
6. Isonhood J. H. *Aeromonas* species in foods [Text] / Isonhood J. H., Drake M. // J. Food Protect. - 2002. – Vol. 65 – P. 575–582.
7. Афанасьев В.И. Биологические основы борьбы с инфекционными болезнями рыб / В.И. Афанасьев // Ветеринар. - 1990. - № 4. - С. 42-44.
8. Каришева А.Ф. Спеціальна епізоотологія: Підручник. / А.Ф. Каришева – К.: Вища освіта, 2002. – 703 с.
9. Микитюк П.В. Хвороби риб / Микитюк П.В., Оненко В.І., Гейко Л.М. – Київ: «Бібліотека ветеринарної медицини», 2005. – 126 с.
10. Каховский А.Е. Взаимосвязь интенсификации рыбоводства, условий обитания аэромонад и клинического состояния рыб / А.Е. Каховский, Л.В. Михайловская, Л.В. Кузьмина // Интенсификация выращивания товарной рыбы в Молдавии. – Кишинев - 1989. - С. 68-69.
11. Noge E.I. Fish Disease: Diagnosis and Treatment / E.I. Noge / Iowa State Press, USA, 2000. – 378 p.
12. *Aeromonas hydrophila*, выделенных от карпов, к некоторым антибактериальным препаратам / М.В. Бермант, А.А. Подзорова // V Всесоюзный симпозиум по инфекц. болезням рыб. Тез. докладов, Москва. – 1986. - С. 12

Петров Р. В. Разработка антибактериального препарата «Рыбосан» для лечения рыбы от аэромоноза.

В статье приведены данные по разработке и экспериментальных исследованиях антибактериального препарата «Рибосан», который создан на основе сульгина и триметоприма. Исследования проведенные по антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных из карпов пораженных аэромонозом, показали их чувствительность к сульгину и триметоприму. Проведенные исследования позволили установить наиболее оптимальное соотношение компонентов препарата, а также минимальную бактерицидную концентрацию и минимальную пороговую концентрацию компонентов препарата «Рыбосан». Исследованиями проведенными на белых мышах и карпах доказано, что препарат относится к практически нетоксичным веществам по классификации веществ по токсичности.

Ключевые слова: аэромоноз, «Рыбосан», сульгин, триметоприм, «Бровафарма», безопасность, рыба, токсичность.

Petrov R. V. Development "Riboxinum" antibiotic for the treatment of fish from aeromonosis.

*This article presents data on the results of the development of antibiotic "Ribosan" for the treatment of fish from *Aeromonas*. The studies were conducted at the Department of vetsanekspertizy, microbiology, zoogigieny and the safety and quality of animal products Veterinary Medicine Faculty of the Sumy National Agrarian University, the scientific and production company "Brovaфарма". In the first step was studied the sensitivity to antimicrobial agents, with a disk-diffusion method, *Aeromonas hydrophila* and other microorganisms (*Escherichia* spp., *Klebsiela* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Flavobacterium* spp., *Micrococcus* spp.) isolated from fish, the affected *Aeromonosis*. Studies have shown the sensitivity of microorganisms to drugs to sulgin and trimethoprim. The findings were used to develop and experimental research of the antibacterial drug "Ribosan", which is based on sulgin and trimethoprim. Sulgin refers to sulfanilamides very slowly absorbed in the intestine. It is an effective treatment for intestinal infections. Trimethoprim relates to a bacteriostatic antibiotic mainly used in the prevention and treatment of diseases of the urinary system. It belongs to the family of dihydrofolate reductase inhibitors. After intake of rapidly absorbed. Both drugs are active against gram-positive and gram-negative microorganisms. Later studies have established the optimal ratio of drug components which amounted to 1:1. It was also determined the minimum bactericidal concentration and the minimum threshold concentration of the*

components of a new antibacterial preparation "Ribosan" in relation to the selected microorganisms. Studies conducted on white mice and carp proved that the drug belongs to the virtually non-toxic substances for the classification of substances for toxicity. As a result, payments received the following figures, with "Ribosan" oral administration of the drug to white mice $LD_{16} = 0,65 \text{ g/kg}$, $LD_{50} = 11,17 \text{ g/kg}$, $LD_{84} = 21,68 \text{ g/kg}$, $LD_{100} = 26,94 \text{ g/kg}$. The drug "Ribosan" introduced an oral dose of 2 g/kg , did not cause the death of fish. When monitoring of fish for 14 days was not detected change in their behavior. All of them were alive, death is not mentioned.

Keywords: *Aeromonas*, "Ribosan" sulgin, trimethoprim, "Brovafarma" safety, fish toxicity.

Рецензент: д.вет.н., професор Березовський А. В.

Дата надходження до редакції: 27.02.2016 р.

УДК 619:615.916.1:022.532:636.52/58

ТОКСИКОКІНЕТИКА КУПРУМУ, ФЕРУМУ ТА МАНГАНУ В ОРГАНІЗМІ ДОБОВИХ КУРЧАТ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ КУРЯМ-НЕСУЧКАМ З КОРМОМ НАНОКОМПОЗИТУ (Ag, Cu, Fe, ДВООКИС Mn)

О. Л. Оробченко, к.вет.н., с.н.с., Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»

У статті наведені дані щодо токсикокінетики Cu, Fe і Mn в організмі добових курчат за умов введення курям насучкам з кормом наноконцентратом (Ag, Cu, Fe, двоокис Mn) та солей металів. Установлено, що органами-концентрацями Купруму в добових курчат є печінка (тах $5,82 \pm 0,10 \text{ мг/кг}$), Феруму – легені (тах $116,22 \pm 0,63 \text{ мг/кг}$), серце (тах $50,63 \pm 0,61 \text{ мг/кг}$) та печінка (тах $30,89 \pm 0,17 \text{ мг/кг}$), Мангану – печінка (тах $1,44 \pm 0,08 \text{ мг/кг}$) та легені (тах $1,48 \pm 0,07 \text{ мг/кг}$). Ферум і Манган уведені у складі наноконцентрату мають краще засвоєння, ніж солі Me, що виражається низьким вмістом їх у жовтковому мішку. Значне накопичення Купруму, Феруму і Мангану за введення токсичної дози наноконцентрату відбувається насамперед у функціонально активних органах (печінка, легені, серце) та плазмі крові, що може бути причиною порушень обміну речовин у добових курчат.

Ключові слова: токсикокінетика, добові курчата, доза, Купрум, Ферум, Манган, наноконцентрат металів, солі металів.

Постановка проблеми в загальному вигляді. Фізіологічно обґрунтована годівля тварин і птиці забезпечує підвищення їх продуктивності, а також економічну ефективність галузі. При цьому постійною проблемою залишається балансування мінеральних і біологічно активних речовин [1, 2]. У сучасній ветеринарній медицині вже розроблені та апробовані перші наноматеріали, які відповідають усім вимогам до функціональних нанобіоматеріалів, і які отримали загальну назву водних колоїдних розчинів наночасток мікроелементів [3-7]. За даними більшості авторів токсичність наночасток вище, ніж токсичність відповідних солей металів [8-10]. Тому на сьогоднішній день наноматеріали і нанотехнології знаходять все більше застосування практично у всіх галузях сільськогосподарства [11, 12]. У промисловому тваринництві та птахівництві при виготовленні кормів використання нанотехнологій забезпечує підвищення у птиці продуктивності, опірності до стресів і інфекціям і зменшення загибелі в 2 рази, підвищенням життєздатності молодняка [13]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено позитивний вплив наноконцентрату металів (Ag, Cu, Fe, двоокис Mn) на інкубаційні якості яєць, що виявлялося підвищенням запліднюваності яєць, виведенням кондиційного молодняка, маси виведених курчат, а також ембріотоксичність препа-

рату [14].

Тому, **метою** нашого дослідження стало вивчення токсикокінетики Cu, Fe і Mn в організмі добових курчат за умов введення курям насучкам з кормом наноконцентрату (Ag, Cu, Fe, двоокис Mn) у порівнянні з солями відповідних металів.

Матеріали і методи досліджень. За умов віварію ННЦ «ІЕКВМ» було проведено дослід з вивчення ембріотоксичності наноконцентрату металів в на півнях (n=4) та курях-несучках (n=24) кросу *Хайсекс Уайт*, віком 365 діб, масою 1,2-1,6 кг. За принципом аналогів було сформовано 4 групи птиці зі статевим співвідношенням півнів до курей 1:6.

Експериментальні дослідження на птиці були проведені з урахуванням основних принципів біоетики, норм утримання, догляду та годівлі.

Після витримування експериментальних курей всіх груп на стандартному раціоні протягом 15 діб (вирівнювальний період), курям контрольної групи додатково в комбікорм вводили фізіологічний розчин, птиці дослідних груп протягом 37 діб щодня задавали добавки до комбікорму: I групі – розчин суміші солей металів (AgNO_3 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ і $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в дозі 0,3 мг/кг маси тіла, II – HkMe в біотичній дозі (0,3 мг/кг маси тіла) і III – HkMe в токсичній дозі (4,0 мг/кг маси тіла). Дослідний зразок нанокон-