17. Шендрик Л.І. Епізоотологічні аспекти та заходи боротьби за фасціольозу великої рогатої худоби в зоні Придніпров'я / Л.І. Шендрик // Вісник Житомирського НАЕУ. – 2012. – Вип.1 (32), т. 3, ч. 1. – С. 105-108.

18. Ятусевич А.И. Эффективность комбитрема при остром и хроническом фасциолезе и сочетанной инвазии фасциолами и стронгилятами желудочно-кишечного тракта жвачных / А.И. Ятусевич, Н.Ф. Карасев, С.И. Стасюкевич и др. // Ветеринарная медицина Беларуси. – 2006. – № 1. – С. 12-13.

Березовский А. В., Коваль И. В. Эффективность и влияние „Клозафену" на биохимические показатели крови животных больных на фасциолез.

Установлено, что препарат „Клозафен" уже на 20-е и 35-е сутки способствует повышению количества эритроцитов, лимфоцитов. Наблюдаются обновления до физиологических показателей колличество лейкоцитов, моноцитов. Результаты биохимических исследований говорят о увеличении колличества глюкозы до 2,8±0,6 ммоль/г, общего белка до 84,4±1,1г/л, альбумину до 31,4±1,2, мочевины до 4,2±1,2 ммоль/л.

Повышение этих показателей есть закономерным для обновления некоторых функций печени, гепатоцитов, белкового обмена веществ в организме животных. Показатели таких ферментов как АлАТ и АсАТ восстановились до физиологической нормы после освобождения организма от гельминтов.

По результатах проведенных лабораторных исследований, препарат «Клозафен», при индивидуальном принудительном введении, обеспечивал высокий уровень эффективности (в пределах 95-100 %) дегельминтизации коров при инвазировании их фасциолами.

***Ключевые слова:** фасциолёз, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, альбумины, глобулины, АлАТ, АсАТ, глюкоза, билирубин, общий белок.*

Berezovskyi A., Koval I. The effectiveness and influence of the "Klozafen" on biochemical indicators of blood of animals on patients with fascioliasis.

It is found that the preparation "Clomiphene" already on the 20th and 35th day enhances the number of erythrocytes, lymphocytes. Observed upgrade to physiological parameters Number of leukocytes, monocytes. Biochemical studies suggest increasing kollichestva glucose to 2,8±0,6 mmol/g of total protein to 84,4±1,1 g/l, albumin to 31,4±1,2, urea acid to 4,2±1,2 mmol/l.

Improving these parameters have to update some of the natural functions of the liver, hepatocytes, protein metabolism in animals. Indicators such as the enzymes ALT and AST recovered to physiological norm after the release of the body of worms.

According to the results of laboratory tests, the drug "Klozafen" in the individual compulsory introduction, provides a high level of efficiency (in the range 95-100 %) infestation deworming cows at their fasciolas.

***Keywords:** fascioliasis, leukocytes, eritrotsity, hemoglobin, albumin, globulin, ALT, AST, glucose, bilirubin, total protein.*

Рецензент: д.вет.н., професор Касяненко О. І.
Дата надходження до редакції: 24.11.2015 р.

УДК 619:616.98:578.27:636.2

ФАРМАКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ІМУНОМОДУЛЯТОРУ "АВЕССТИМ™"

Г. А. Фотіна, д.вет.н., доцент
О. М. Олефір, аспірант
Сумський національний аграрний університет

В статті наведені данні по вивченню фармакодінаміки препарату "Авесстим™". Імуномодулятор та продукти його метаболізму виводяться з організму кролів із сечею. Через 32 години морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетат відсутній у сечі кролів. Препарат не виявив цитогенетичної, мутагенної та канцерогенної дії.

***Ключові слова**: фармакодинаміка, імуномодулятор, "Авесстим™".*

Постановка проблеми у загальному вигляді. На сьогодні відзначається тенденція до зростання рівня хронічних захворювань птиці як бактеріального, так і вірусного походження. У практичних умовах на фоні імунодефіцитного стану птиці, зумовленого впливом на організм численних несприятливих факторів зовнішнього середовища при порушенні гігієни годівлі та утримання, можливе зниження динаміки імунної відповіді і зменшення ефективності застосування специфічних препаратів, а також збільшення сприйнятливості організму птиці до дії мікробів, вірусів та інших патогенів [1, 2].

Зв'язок з важливим науковими та практичними завданнями. Імунна система, що має забезпечувати генетичну постійність внутрішнього середовища організму, захист макроорганізму від екзогенних та ендогенних патогенів, унаслідок

різноманітних причин може порушуватися. Зниження функціональної активності основних компонентів імунної системи, що спричинює порушення захисту організму від мікробів і супроводжується підвищеною інфекційною захворюваністю, нині розглядається як імунодефіцитний стан. Залежно від наявності або відсутності генетичного дефекту одного або декількох компонентів імунної системи (фагоцитозу, клітинного, гуморального імунітету), імунодефіцити класифікують як первинні (уроджений генетичний дефект наявний) і вторинні. Від стану імунної системи значною мірою залежать розвиток і результат багатьох захворювань. Наявність різних порушень функцій імунної системи може бути причиною вторинної імунологічної недостатності і спричинити появу або ускладнення хронічних бактеріальних і вірусних захворювань. Часто застосування класичних схем лікування в цих випадках не виявляє очікуваного позитивного ефекту. Для підвищення ефективності етіотропної терапії та зниження побічних ефектів, що з'являються під час її застосування (дисбіоз, гепатотоксичність тощо), при вторинному імунодефіциті перспективним напрямком є імунокорекція за допомогою імуномодуляторів [3, 4].

Аналіз основних досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми. Імуномодулятори — лікарські засоби різного походження, що мають різнонаправлену дію на імунну систему залежно від її початкового стану. Вони у терапевтичних дозах відновлюють нормальне функціонування імунної системи (ефективний імунний захист) [5, 6]. Існують дві класифікації імуномодуляторів: за походженням і за механізмом дії. За механізмом дії можна виокремити препарати з переважною дією на Т-, В-системи імунітету і фагоцитоз [7]. Водночас будь-який імуномодулятор, що переважно впливає на фагоцитоз, гуморальний або клітинний імунітет, крім дії на цей компонент імунітету, також тією або іншою мірою впливатиме на інші компоненти імунної системи.

Метою наших досліджень було вивчення фармакодинаміки імуномодулятору "Авесстим™"

Матеріали і методи досліджень. Розробка та фармако-токсикологічна оцінка препарату "Авесстим™" проводилась на кафедрі ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва СНАУ, на кафедрах фармакології, аналітичної хімії, токсикології та неорганічної хімії Запоріжського державного медичного університету. На першому етапі було проведено з'ясування можливих метаболітів морфоліній 2-(5-(4-піридин)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату (Авесстим™). Експериментальна частина виконана на 30-ти білих щурах лінії Вістар обох статей, масою 150-200 г. Всі тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію, при природній зміні дня і ночі. Всі експериментальні процедури і оперативні втручання здійснювали відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях". Препарат "Авесстим™" вводили щурам внутрішньочеревно 1 раз на добу, за допомогою шприца в раніше встановленій оптимальній терапевтичній дозі 10 мг/кг. Забір сечі проводили за допомогою діурезних установок відразу після введення морфоліній 2-(5-(4-піридин)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату протягом однієї доби. До отриманого біологічного матеріалу (10 $см^3$) додавали 3$см^3$ ортофосфатного буферного розчину (pH=5.0), екстрагували хлороформом (3 рази по 5 $см^3$), водний залишок доводили до pH=7 25% розчином амоніаку, екстрагували хлороформом (3 рази по 5 $см^3$), водний залишок далі доводили до pH=8 25 % розчином амоніаку, та знову екстрагували хлороформом (3 рази по 5 $см^3$). Хлороформні екстракти об'єднували, фільтрували крізь зневоднений натрій сульфат та випаровували при 35^o С при вакуумі, що створювався водоструминним насосом. Сухий залишок, з метою зменшення полярності функціональних груп, та підвищення термостійкості, піддавали дериватизації за допомогою N,O-біс (триметилсиліл)-трифтоацетаміду який містить 1 % триметилхлорсилану.

Умови проведення дериватизації: реактив у кількості 50 мкл додавали до сухого залишку та витримували при 60^o С протягом 30 хв. Після нагрівання, 1,0 мкл реакційної суміші досліджували методом хроматомасспектрометрії. Умови: хромато–мас-спектрометр Agilent 6890N/5973N/FID виробництва Agilent Technologies, з мікропотоковим перемикачем Діна. колонка №1-кварцева капілярна HP-5MS 0.25ммх30м, вихід колонки під'єднано до детектора іонізації в полум'ї, № 2 - кварцова капілярна DB-17MS 0,25 мм х 30 м, кінець колонки безпосередньо входить в мас-спектрометр. Температура інжектора – 250 ^{0}С, інтерфейса масспектрометра (Transfer line) – 280 ^{0}С, джерела іонів – 230 ^{0}С, квадруполя – 150^{0}С. Режим іонізації – електронний удар, енергія електронів – 70еВ., напруга електропомножувача – на 200В більше ніж при Autotune (автоматична настойка шкали мас). Діапазон сканування 40 – 750 а.о.м., поріг – 110, швидкість сканування – 2.11 скан./сек. Режим програмування температури термостата: 70 ^{0}С – 2 хв. потім підйом до 210 ^{0}С зі швидкістю – 45 ^{0}С /хв., потім підйом до 310 ^{0}С зі швидкістю – 06 ^{0}С/хв., та витримування при цій температурі 18 - 22 хв. Тиск газу – носія(гелію) на вході в першу колонку – 26.00 psi, другу – 19.30 psi. Режим введення проби: 1мкл. за допомогою автосамплера серії 7683 без поділу потоку. До інжекції мікропотоковий перемикач вимкнено (потік газу носію проходить через першу колонку), перемикання потоку з першої колонки на другу через 6 год. 30 хв., після інжекції та повернення в початковий стан після закінчення хроматографування. Метаболіти ідентифікували за часом виходу речовин та за їх

мас-спектрами. Кількісний вміст метаболітів визначали за площею піків, що їх характеризують (однак ці результати можна вважати точними при наявності даних про ступінь екстракції метаболітів). Вивчення фармакодинаміки морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4- тріазол-3-ілтіо) ацетату проводили на 10 кролях вагою від 1,7 кг до 2,2 кг. Морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетат вводили одноразово внутрішньом'язово в концентрації 10 мг/кг. Потім через 15 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 3 години, 6 годин, 8 годин, 12 годин, 24 години з вушної вени забиралась кров у кількості 0,1-0,2 мл. В пробірку з кров'ю додавали 2 мл 96° етилового спирту та центрифугували при 3000 об./хв. протягом 15 хвилин.

З метою дослідження виведення препарату "Авесстим™" були проведені дослідження сечі. Для вивчення екскреції морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)- 1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату із сечею у кролів після однократного внутрішньом'язового введення сполуки через 3 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 32 години катетером забирали 1-2 см^3 сечі. Далі до сечі додавали 3 см^3 96° етилового спирту та центрифугували при 3000 об./хв. протягом 15 хвилин. Під час проведення дослідження крові та сечі у вказані інтервали часу визначали концентрацію морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату спектрофотометричним методом. Після центрифугування крові, 0,5 см^3 центрифугату вміщували в кювету, додавали 1,5 см^3 води дистильованої, перемішували та вимірювали оптичну густину одержаного розчину при довжині хвилі 273 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння. Концентрація розчину порівняння відома (2,24 мг у 100 см^3). Розрахунок вмісту діючої речовини в 1 см^3 сироватки крові проводили за допомогою формули.

Результати власних досліджень. При вивченні фармакодинаміки препарату "Авесстим™" встановлено, що на спектрах поглинання зразків сироватки крові, одержаних після введення розчину морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату, було зареєстровано характерну смугу поглинання даної сполуки при 273 нм через 15 хвилин. Наступні дослідження свідчать про поступове зменшення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату в динаміці (табл.1).

Таблиця 1

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол- 3-ілтіо) ацетату у сироватці крові

Час забору крові після введення, хв.	Вміст "Авесстим™" у сироватці, мг/см^3
15	0,746
45	0,320
60	0,177
180 (3 год.)	0,120
360 (6 год.)	0,0845
480 (8 год.)	0,0545
720 (12 год.)	0,0366
1440 (24 год.)	-

Таким чином, через 45 хвилин, 1 годину, 3 години, 6 годин, 8 годин та 12 годин після введення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)- 1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату, оптична густина при зазначеній довжині хвилі зменшувалась, тобто концентрація вказаної сполуки також зменшувалась, а через 24 години поглинання зразка дорівнювало поглинанню інтактного розчину, що свідчить про відсутність морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4- тріазол-3-ілтіо) ацетату в сироватці. Після центрифугування сечі, 0,5 см3 центрифугату вміщували в кювету, додавали 1,5 см^3 води дистильованої, перемішували та вимірювали оптичну густину одержаного розчину при довжині хвилі 273 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини в 1 см3 сечі проводили математично.

На спектрах поглинання зразків сечі характерна смуга поглинання морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату ("Авесстим™") реєструвалась через 6 годин після введення розчину "Авесстим™" та через 24 години. Через 32 години поглинання зразка дорівнювало поглинанню інтактного розчину, що свідчить про відсутність сполуки в сечі. Аналізуючи дані, слід зазначити поступове зменшення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату в сечі (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення рівня екскреції морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату у сечі

Час забору сечі після введення "Авесстим™", год.	Вміст "Авесстим™" у сечі, мг/см^3
3	0,000946
6	0,0123
12	0,00753
24	0,00784
32	-

Часткове підвищення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4- тріазол-3-ілтіо) ацетату в сечі через 24 години може свідчить про біотрансформацію молекули морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату, тобто появу в сечі продуктів метаболізму.

Таким чином**,** при внутрішньом'язовому введенні кролям морфоліній 2- (5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату "Авесстим™" в концентрації 10 мг/кг визначено, що через 24 години морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4- тріазол-3-ілтіо) ацетат повністю відсутній у сироватці крові. Крім того, дана речовина та продукти метаболізму виводяться з організму кролів із сечею. Через 32 години морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетат відсутній у сечі кролів.

Попереднє вивчення морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату, проведене в чашках Петрі з просоченими дисками, дозволило встановити, що він пригнічує зростання двох культур мутантів за відсутності впливу на початковий штам (табл. 3).

Результати вивчення активності морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4- тріазол-3-ілтіо) ацетату на моделі культури пухлинних асцитних клітин показали, що в концентраціях 1,0-0,5-0,2 мг/ см3 він призводить до регресу пухлинних клітин карциноми Ерліха (N складає негативну величину - 121, - 48, -21 відповідно) і саркоми 37 (ТМ 10,5 і 7). У дослідах з штамом NK/Ly ці ж концентрації морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату значно уповільнювали зростання клітин. Додавання тіотриазоліну сприяло уповільненню приросту пухлинних клітин – до 60-70 % порівняно з контролем.

Таблиця 3

Вплив морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату "Авесстим™" на зростання тест-мікробів

Параметри	Тест-мікроб	"Авесстим™"	Тіотріазолін	Тіофосфамід
Величина мертвої зони (концентрація препаратів 1 мг/ см^3) см^3	УФ-2	0,2-0,5	0,3-0,8	-
	УФ-3	0,1	-	-
	209	-	-	-
Бактерицидна концентрація	УФ-2	1:10000	1:48000	1:5000
	УФ-3	1:10000	1:1000	1:5000
	209	-	-	-

При вивченні дії морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3- ілтіо) ацетату "Авесстим™" на одношарову клітинну культуру КБ (злоякісні пухлини слизової оболонки ротової порожнини людини) цитопатогенний ефект зареєстрований тільки при концентрації 1 мг/ см3; подальше розведення препарату до 0,4 мг/ см^3 призводить до збереження частини моношару, а при вмісті 0,2 мг/ см3 в середовищі культивування не відбувається видимого впливу (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив тіотриазоліну та морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату на пухлинні клітини в культурі

Препарат	Концентрація препарату	Штам					
		NK/Ly		Ерліха		С-37	
		N	F	N	f	N	f
"Авесстим™"	1,0	16	0,02	-121	-0,196	-10,5	-0,012
	0,5	18	0,02	-48	-0,65	-10,5	-0,012
	0,2	18	0,02	-21	-0,027	-7	0,196
	0,1	20	0,025	8	0,01	57	0,197
"Тіотриазолін"	1,0	63,5	0,08	70	0,09	70	0,1
	0,5	85	0,087	78,9	0,11	83,5	0,08
	0,2	87,2	0,14	90	0,11	88	0,11
	0,1	90,3	0,14	85,3	0,14	90	0,14
Контроль	-	90,2	0,16	90,0	0,16	90,0	0,16

Примітка: N-відсоток приросту клітин; f - величина, що позначає здатність клітин до розмноження (+) або регресу (-).

Таким чином, позитивні результати вивчення специфічної активності морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату в дослідах in vitro свідчать про доцільність його широкого вивчення на експериментальних пухлинах тварин.

При проведенні порівняльних досліджень цитогенетичної дії морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату "Авесстим™" на клітинах кісткового мозку самців щурів лінії Вістар у віці 2-3 місяці. Дози є еквімолярними. Дані статистично не вірогідні для препарату "Авесстим™". Результати досліджень вказують на виражену цитогенетичну дію тіофосфаміду і сарколізіну, що припускає їх метаболічну активацію в організмі, про що свідчить виражена аберація хромосом. При порівнянні цитогенетичної дії еквімолярних концентрацій, виявлена відсутність цитогенетичної активності препарату "Авесстим™". В експериментах з препаратом "Авесстим™" через 24 години після його введення в рівновіддалених концентраціях (від 1/2 до 1/10 $ЛД_{50}$), хромосомні пошкодження взагалі відсутні. Поставлений дослід передбачає з'ясування можливої кумуляції мор-

фоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату (5 введень в дозі 1/5 $ЛД_{50}$). Дослід не виявив цитогенетичної дії речовини, що вивчається. Це свідчить про його перспективність для клінічного вивчення при пухлинному зростанні.

При скринінгу біологічно активних речовин важливим є встановлення їх потенційної мутагенності шляхом виявлення потенційного мутагенезу (тест Еймса) та виявлення генетичної токсичності методом цитогенетичних досліджень на тваринах.

Суть методу обліку генних мутацій полягає в здатності сполуки індукувати генні мутації мікроорганізмів в системі метаболічної активації. Присутні: тестові штами бактерій *Salmonella typhimurium* ТА 100, морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетат "Авесстим™", печінка щурів з кофакторами (НАДФ, глюкозо-6-фосфат).

В результаті функціонування системи мікросомального окиснення під впливом ферментів у гомогенаті печінки досліджувана сполука може метаболізувати й індукувати мутації, якщо вона проявляє мутагенну дію.

Оцінка результатів проведена на основі статистично оброблених матеріалів досліджень. 0,1 $см^3$ розчину морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату "Авесстим™" в діапазоні 0,1-1000 мкг вносили в 2,5 $см^3$ агару, додавали 0,1 $см^3$ тестових штамів і 0,5 $см^3$ мікросомальної активуючої суміші (МС+). Суміш перемішували і негайно поміщали на агар, позбавлений гістидину. Досліди супроводжувались відповідними контролями, а саме дослідження проводили з повною (МС+) і неповною (МС-) системою метаболічної активації. Результати враховувались за наявності позитивних контролів (виявлена мутагенна дія в контролі). Через 48 годин інкубації при 37°С підраховували кількість колоній. Згідно з наведеними дослідженнями, мутагенну дію не виявлено в дозах, які використовувались для прогнозування канцерогенності. Таким чином, можна зробити висновок про відсутність цитогенетичного ефекту.

Висновки. 1. При порівнянні цитогенетичної дії еквімолярних концентрацій імуномодулятору в дозі в дозі 1/5 $ЛД_{50}$ при п'яти кратному введенні, виявлена відсутність цитогенетичної активності препарату "Авесстим™".

2. Доведено, що 0,1 $см^3$ розчину морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату "Авесстим™" в діапазоні 0,1-1000 мкг при вносенні в 2,5 $см^3$ агару та додаванні 0,1 $см^3$ тестових штамів і 0,5 $см^3$ мікросомальної активуючої суміші не виявляє мутагенну дію.

Перспективи подальших досліджень. Проведення виробничих досліджень по використанню препарату "Авесстим™" в умовах птахівничих господарств України.

Список використаної літератури:

1. Spickett G. Oxford Handbook of clinical Immunology. — Oxford University Press Inc. New York, 1999.
2. Березовський А. В. Використання препарату "Авесстим™" з метою підвищення резистентності курчат у виробничих умовах / А. В. Березовський, Г. А. Фотіна, О. М. Олефір // Вісн. Сум. нац. аграр. ун-ту. Сер. «Вет. медицина». – 2013. – Вип. 9 (33). – С. 113–116.
3. Пинегин Б. В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов / Б. В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 12. – С. 3–8.
4. Фотіна Г. А. Визначення оптимальної імуностимулюючої дії препарату "Авесстим" на бройлерах / Г. А. Фотіна, А. В. Березовський, О. М. Олефір // Наук. вісн. Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького. – 2014. – Т. 6, № 3 (60). – Ч. 1. – С. 361–368.
5. Березовський А. В. Застосування препарату "Авесстим" для підвищення ефективності вакцинопрофілактики ремонтного молодняку яйценосних курей / А. В. Березовський, Г. А. Фотіна, О. М. Олефір // Птахівництво: міжвід. темат. наук. зб.– Х., 2012. – Вип. 68. – С. 155–160.
6. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Клиническая медицина. – 1996. – Т. 74. – № 8. – С. 7–12.
7. Столяров И. Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. — СПб.: Сотис, 2003. – С. 176.

Фотина А. А., Олефир А. Н. Фармакологическая оценка имуномодулятора "Авесстим™"

В статье приведены данные по изучению фармокодинамики препарата "Авесстим™". Имуномодулятор и продукты его метаболизма выводятся из организма кроликов с мочей. Через 32 часа морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетат отсутствует в моче кроликов. Препарат не выявлял цитогенетического, мутагенного и концерогенного действия.

***Ключевые слова**: фармакодинамика, иммуномодулятор, "Авесстим™".*

Fotina H. A, Olefyr A. N. Pharmacological evaluation of "Avesstim™".

Today there is a tendency to increase in chronic diseases like bird bacterial and viral origin. In practical terms against the background of immunodeficiency state poultry caused by exposure to the body of many

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^{tm}". The study of the "Avesstim™" 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, immunomoduljator "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 бактерицидну 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 haemorrhagiea cyprinorum*, краснуха коропів, інфекційна черевна водянка, люблінська хвороба) – інфекційна хвороба ставкових риб, що проявляється геморагічним запаленням шкіри й внутрішніх органів, водянкою, екзофтальмом, утворенням 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 XX століття. Збудника виділяли з прісної води, з риби і з молюсків, 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