

mice amounts to 5283 mg/kg. The value of LD_{50} at intragastric administration to rats amounts to 6100 mg/kg. This allows attributing aerosol "Metrazol-bio" to the fourth class of danger. The specified cumulation coefficient amounted to 7.4, which allows attributing medication to preparation without cumulative effect. Further studies will relate to the definition of chronic toxicity, embryotoxic and teratogenic properties of "Metrazol-bio".

Keywords: postpartum infection, chlorhexidine, acute toxicity, cumulation, laboratory animal, "Metrazol-bio", antimicrobial effect.

REFERENCES

1. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic resource] – <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
2. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. №2498-XII (зі змінами і доповненнями) [The Law of Ukraine of June 25, 1992 N 2498-XII «On veterinary medicine» (amended and supplemented)] [in Ukrainian].
3. Kosenko, M.V., Malik, O.G., & Kotsyumbas I.Ya. (1997). *Toksikologichnij kontrol' novih zasobiv zahistu tvarin: metodichni rekomendacii [Poison control of new means of protecting animals: guidelines]*. Kiev [in Ukrainian].
4. Kotsyumbas, I.Ya., Malik, O.G., & Patereha I.P. et al. (2006). *Doklinichni doslidzhennja veterinarних лікарських засобів [Preclinical studies of veterinary medicinal products]*. Kotsyumbas, I.Ya. (Ed.). Lviv: Triad plus [in Ukrainian].
5. Sidorov, K.K. (1967) О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта [Some methods of quantifying the cumulative effect]. *Toksikologija novyh promyshlennyh himicheskikh veshhestv – Toxicology new industrial chemicals*, 9, 19-27 [in Russian].
6. Lim, K.S., Rink, K.G. & Glass, H.G. (1961). A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 130, 336-353.
7. Malanin, L.P., Morozov A.P., & Selivanova, A.S. (1988). *Veterinarnye preparaty [Veterinary medicines]. Reference book*. Tretyakov A.D. (Ed.). Moscow: Agropromizdat [in Russian].

УДК 619:614.4

ЛИСИЦЯ А. В., д-р. біол. наук, доцент, e-mail: lysyca@ukr.net,

МАНДИГРА Ю. М., e-mail: julijamandygra@gmail.com

Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН

ВИСОЦЬКИЙ А. О., канд. вет. наук, доцент, e-mail: androv1357.yan@yandex.ua

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького

ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ГУАНІДИНУ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ, БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА АГРОВИРОБНИЦТВІ (ОГЛЯДОВА СТАТТЯ)

Наведено результати аналізу потенційних можливостей використання різних похідних гуанідину у ветеринарній медицині, агровиробництві, біотехнології тощо. Встановлено, що перспективним є застосування солей полігексаметиленгуанідину не лише для дезінфекції і деконтамінації. Значний потенціал цих сполук може бути корисним також

для біотехнології, рослинництва та інших галузей. Серед переваг полімерних похідних гуанідину, порівняно з іншими біоцидами, - відносна хімічна інертність, що дозволяє створювати ефективні композиції з іншими біологічно активними речовинами. Ще один вагомий аргумент – екологічна безпечність, при потраплянні в навколишнє середовище ці препарати не становить загрози для біоценозів.

Ключові слова: полігексаметиленгуанідин, дезінфекція, ветеринарна медицина, тваринництво, біотехнологія.

Вступ. Сучасна ветеринарна медицина, тваринництво, біотехнологія щороку використовують все більше і більше нових різноманітних хімічних сполук. За останні десятиріччя синтезовано і впроваджено у практику величезну кількість ксенобіотиків. Серед них помітне місце займають сполуки з групи похідних гуанідину. Зазвичай ці речовини застосовують у складі різних дезінфектантів і антисептиків. Високі бактерицидні (а також віруліцидні, фунгіцидні й альгіцидні) властивості таких полімерних похідних гуанідину, як полігексаметиленгуанідин (ПГМГ) або полігексаметиленбігуанідин (ПГМБ), не викликають сумніву. Позитивними властивостями ПГМГ або МГМБ є низькі хімічна агресивність і токсичність, екобезпека. Разом з тим, більш ретельне вивчення їх фізико-хімічних та біологічних характеристик вказує на те, що потенційна сфера застосування цих речовин може бути значно ширшою.

Метою наших досліджень було проаналізувати потенційні можливості застосування в біотехнології, ветеринарній медицині й агропромисловості таких хімічних речовин, як похідні гуанідину.

Матеріали та методи. В якості основних матеріалів використано результати власних попередніх експериментальних досліджень та літературні джерела. В числі методів застосовано аналіз, синтез, порівняння, екстраполяція, узагальнення.

Результати досліджень та їх обговорення. Існує чимало прикладів застосування полімерних похідних гуанідину, або поліалкіленгуанідинів (ПАГів), в різних сферах, найчастіше їх використовують в якості дезінфектантів та антисептиків [1, 2], в тому числі й у ветеринарній медицині [3, 4]. Порівнюючи гуанідинові препарати з іншими дезінфікуючими засобами, зазвичай відзначають наступні переваги: біоцидна активність щодо широкого спектру мікроорганізмів, пролонгована дія, низька токсичність для макроорганізмів, відсутність неприємного запаху, який притаманний багатьом традиційним деззасобам; стабільність та хімічна інертність водних розчинів, зокрема, вони не пошкоджують поверхонь з металу, скла, пластику або гуми. Крім того, ПАГи не утворюють токсичних сполук при розчиненні у воді та слабо інактивуються при забрудненні поверхонь, які обробляються, органічними речовинами (слиз, кров та ін.). Вони вважаються екологічно безпечними препаратами. ПАГи малотоксичні для вищих організмів і швидко розкладаються в природних екосистемах. Найбільш типовим представником цього класу сполук є полігексаметиленгуанідин (ПГМГ).

Розглядаючи особливості ПАГів, слід зазначити, що гуанідинова група, як відомо, входить до складу активних центрів багатьох лікарських речовин

(сульгін, ісмелін, фарінгосепт та ін.) та антибіотиків (стрептоміцин, бластицидин, мільдоміцин) [1, 5]. Описано алільні гуанідини, що мають антидіабетичні властивості і знижують вміст глюкози в крові [6], а також гуанідовані солі ацетилсаліцилової кислоти, які проявляють жарознижувачу, аналгетичну та протизапальну дію, вони здатні запобігати коагуляції тромбоцитів та інгібувати утворення простагландинів [1]. ПГМГ гідроксіетилідендифосфатна сіль володіє не лише вираженими антисептичними властивостями, а ще й вважається антидотом. Вона може зв'язувати та усувати важкі метали з організму теплокровних тварин [7]. Такі похідні гуанідину, як агматини і хордатини, належать до специфічних речовин, за допомогою яких рослини захищаються від патогенних мікроорганізмів [8, 9].

Про антибактеріальну активність гуанідинових сполук відомо ще з 30-х років минулого століття [1]. Широкого застосування набули такі препарати, як ацетат 1-додецилгуанідину (або додин), 1,17-біс-(гуанідино)-9-азагептадекан (або гуазатин) і α,ω -дігуанідини з центральними довголанцюговими метиленовими угрупованнями (або сінтеліни). Препарат додин був запропонований фахівцями фірми «Американ ціанамід» в якості ефективного антисептика і фунгіцида для боротьби з грибковими ураженнями сільськогосподарських культур [10]. Гуазатин володіє широким спектром пестицидної активності та стійкий до розкладання мікроорганізмами, він часто застосовується у ролі замітника ртутьорганічних протруйників насіння [11, 12]. Бактерицидні й фунгіцидні сінтеліни виробляла фірма «Шеринг» (ФРН), вони досить активні щодо трипаносом. Дігуанідини і гуанідовані поліаміни з гідрофобними поліметиленовими містками (C_8-C_{14}) теж володіють бактерицидними та фунгіцидними властивостями. Їх застосовують як для обробки насіння, так і рослин, які вегетують [13, 14].

Ацетату додещилгуанідину приписують кращі антибактеріальні та протигрибкові властивості ніж у четвертинних амонієвих сполук (ЧАС), крім того, він менш токсичний, його 5 % розчини не проявляють шкірнопоздрозноуючої дії, проте можуть викликати короткочасне зниження артеріального тиску [15]. В якості ефективних бактерицидів і фунгіцидів було запропоновано солі алкілбігуанідинів з алкільними групами C_8-C_{18} ($n=2$) [16]. Але застосування у ролі біоцидів алкілгуанідинів з довгим вуглеводневим ланцюгом досить обмежене через їх погану розчинність у воді. Для усунення цього недоліку їх змішували з поліоксіетилен-поліоксіпропіленовими блок-сополімерами, антимікробна дія при цьому навіть зростала. У ролі фунгіцидів для захисту рослин також були запропоновані солі 1,8-дигуанідиноктану (гідрохлорид, сульфат, ацетат і карбонат) [17], а взагалі полімерні продукти на основі ПГМГ до можна віднести до сполук поліфункціонального типу [18].

У ролі антимікробних і фунгіцидних препаратів можна використовувати суміші поліаміногуанідинів. Зокрема, такі суміші пропонують для захисту від руйнівної дії мікроорганізмів різноманітного обладнання і конструкцій, які контактують з водним середовищем [1, 14]. Це пов'язано з тим, що крім бактерицидних, гуанідинові похідні проявляють й альгіцидні властивості.

Завдяки цьому їх рекомендовано було застосовувати для боротьби з біообрастанням в системах водяного охолодження і для водоочищення [19]. Додавання гуанідинових препаратів в технологічну воду не викликає корозії апаратури, спінювання, подразнення шкіри людей [20].

ПАГи знайшли своє застосування при проведенні загальної і місцевої дезінфекції технологічного обладнання, тари, комунікацій і поверхонь в приміщеннях на підприємствах пивоварної галузі. Дезінфекцію робочим розчином ПГМГхл можна проводити тільки після того, як всі поверхні, що потребують обробки будуть очищені від залишків сировини, бруду, нальотів, вимиті мийним засобом і ретельно промиті водою. Внутрішню поверхню обладнання (бродильні і смарочні танки, бродильні чани та ін.) миють щітками розчином ПГМГхл. Комунікації (сусло- і пивопроводи) заливають на 1 годину робочим розчином препарату, потім упродовж 15 хв. обладнання і трубопроводи промивають водою. Поверхні приміщень (підлога, стіни) протирають робочим розчином препарату. Обробку приміщень рекомендують проводити 1 раз на 15 днів, підлоги – 1 раз на 7 днів [21].

При виробництві м'ясних продуктів і ковбаси ПГМГхл використовували для побілки стін виробничих приміщень розчином вапна з додаванням 5 % препарату, фарбування стін і стелі водоемульсійною фарбою з додаванням також 5 % ПГМГхл. Обробку стелажів, полиць, дерев'яних поверхонь 5 % водним розчином препарату, дезінфекцію рихтувань для навішування м'ясних і ковбасних виробів 3–5 % розчином препарату, миття підлоги і кахельної плитки 0,5–1,0 % водним розчином ПГМГхл [22]. Випробування на м'ясопереробних і сироварних заводах показали, що препарат забезпечує тривалу стійкість оброблених поверхонь до плісняви, антисептичний захист обладнання і повітря виробничих приміщень (особливо в умовах підвищеної вологості), дезінфекцію будівельних конструкцій, апаратури, спецодягу, рук працівників [1, 22].

Є дані, що для збільшення строків зберігання туші забитих тварин і тушки птиці обробляли 0,1–2,0 % розчинами ПГМГхл, ПГМГ фосфату, солей ПГМГ з харчовими кислотами (аскорбінова, лимонна, молочна, яблучна, оцтова, мурашина, дегідроацетова) або їх сумішами з ЧАС [23]. Випробування показали, що застосування солей ПГМГ ефективно пригнічує мікрофлору, запобігає окисненню ліпідів при зберіганні продукції, не впливає на її органолептичні показники [1]. Тоненька полімерна плівка добре розчиняється у воді й легко змивається з поверхні м'яса перед кулінарною обробкою.

В тваринництві важливим напрямом застосування ПГМГ-вмісних засобів є обробка доїльного обладнання, систем водонапування, водоводів та іншого обладнання, що контактує з водою. Це запобігає біообрастанню і біопошкодженню. Враховуючи флокулянтні та біоцидні властивості ПГМГ, препарат цілком виправдано може використовуватися для очищення стічних вод і рідких відходів виробництва, оборотної води, при підготовці питної води.

Також солі ПГМГ випробовували для захисту від захворювань бджолиних сімей. Зокрема, 0,01–5,0 % розчини ПГМГ фосфату або ПГМГ

форміату рекомендовано використовувати для боротьби з такими захворюваннями бджіл, як аскофероз (*Ascospheera apis*) і європейський гнилець (*Paenibacillus larvae*), а також зі шкідником стільників – восковою міллю (*Galleria melonella*) [24]. Рамки з бджолами обприскували 0,05 % розчином препарату в дозі 10 см³ на рамку. Для боротьби з міллю в подрібнені бджолині соти додавали гідрофобні полігуанідини і пропонували в якості корму гусені воскової молі.

Ще одним з доволі поширених похідних гуанідину є 1,6-біс-(4,4-хлорфеноксібігуанідо)гексан, або хлоргексидин (інша назва – «гібітан»), який було синтезовано британською фірмою ICI в кінці 1950-х років [25]. Хлоргексидин найчастіше використовують у вигляді добре розчинного у воді біглюконату, він володіє швидкою і сильною бактерицидною дією. Препарат застосовують у формі розчинів, мазей або присипок для боротьби з внутрішньолікарняними інфекціями, лікування шкірних і венерологічних захворювань, в хірургії – для обробки операційного поля, рук хірурга, промивання ран, опіків, а також для дезінфекції в побуті [26].

Інший відомий антисептичний засіб гуанідинового ряду – «вантоцил» – являє собою олігомери полігексаметиленбігуанідину (ПГМБ) зі ступенем полімеризації $n=4-12$ [27, 28]. Вантоцил використовують в якості деззасобу зазвичай самостійно. У поєднанні з поліетиленгліколем (М.м.=1500–6000) його рекомендовано для очищення води в плавальних басейнах і для пролонгації дії антимікробних композицій, які містять альдегіди та ПАР [29]. В США препарат, що складається з олігомерів ПГМБ, відомий під торговою маркою «космоцил CQ» [30].

В КНР, Російській Федерації, Білорусі та в Україні частіше використовують ПГМГ, в країнах ЄС та США перевагу надають ПГМБ [1, 31, 32]. Різні солі ПГМГ входять до складу таких дезінфектантів іноземного виробництва, як «полісепт», «біопаг», «белопаг», «славін», «вітан», «інкрасепт 10-А», «фосфопаг», «хайгісофт», «акацид плюс» та ін. [4, 33, 34]. Наприклад, «акацид плюс» у концентраціях 0,05–0,1 % успішно застосовують у медичних закладах країн ЄС для дезінфекції приміщень за наявності мультиантибіотикорезистентних штамів бактерій [35]. ПГМБ входить до складу таких деззасобів іноземного виробництва, як «полігексанід», «вантоцил», «космоцил», «лавасепт» [36], а серед українських аналогів – «кристал-1000» [37]. ПГМБ використовують для захисту курячих яєць від сальмонели [38] та ін.

Якщо стосовно мікроорганізмів основне застосування ПГМГ – дезінфекція, то щодо еукаріот на культурах клітин фібробластів курячого ембріону (ФКЕ) і перещеплюваній культурі клітин трахеї теляти (ПККТ) нами вперше було виявлено і досліджено цитопротекторний ефект [39, 40, 41]. З'ясувалося, що короткотривала одноразова, а в окремих випадках і хронічна дія солей ПГМГ, може спричинювати, крім звичайної очікуваної токсичної або інгібуючої дії, також і захисні ефекти. Зокрема, до культур клітин ФКЕ і ПККТ додавали вірусомісний матеріал: герпесвіруси ринопневмонії коней і ринотрахеїту ВРХ (ДНК-віруси), а також ретровірус інфекційної анемії коней

(РНК-вірус). Після короткотривалої 15 або 30 хв. попередньої експозиції сформованого моношару клітин з ПГМГ, препарат видаляли, зразки ретельно промивали фізрозчином і розчином Хенкса та додавали вірусомісний матеріал у ростовому середовищі. Було виявлено, що ПГМГ гідрохлорид у концентраціях 10^{-3} – 10^{-2} % за 15-хв. попередньої експозиції повністю захищає клітини трахеї від цитопатичної дії всіх випробуваних вірусів упродовж 6 днів інкубації. Концентрація 10^{-4} % має частково виражений цитопротекторний ефект, а вже нижча концентрація 10^{-5} % (або 0,1 мкг/см³) практично не захищає моношар від цитопатичної дії вірусів. Між тим, ці самі концентрації ПГМГхл (10^{-5} – 10^{-4} %) забезпечували надійний захист фібробластів від інфікування вірусом ринопневмонії коней. Тобто цитопротекторні дози препарату для ПККТ мають бути принаймні на порядок вищими, ніж для фібробластів. Ймовірно, це пов'язано як із особливостями будови і загальної чутливості мембран трансформованих клітин трахеї, так і з більшою сприйнятливістю ПККТ, (більш адекватний об'єкт) до вірусу ринопневмонії, порівняно з фібробластами.

На цих же культурах клітин вперше було виявлено, що солі ПГМГ впливають на швидкість формування моношару, зокрема концентрації ПГМГхл в ростовому середовищі від 10^{-6} % і вище гальмують формування моношарової культури фібробластів. Але в наномолярних концентраціях (в межах 0,07–7,0 нМ) препарат стимулює проліферативну активність клітин еукаріот, формування моношару прискорюється, для ПГМГхл це концентрації близько 10^{-7} %, а для ПГМГ сукцинату – 10^{-8} % [39, 40, 41].

Таким чином, отримані результати відкривають нові перспективи використання ПАГів в біотехнології, зокрема при роботі з культурами клітин і вірусомісним матеріалом.

Застосування ПАГів не обмежується зазначеними вище галузями, стосовно біотехнологічних аспектів рослинництва перспективним є застосування ПАГів при підготовці насінневого матеріалу. Попередні наші дослідження показали, що обробка насіння солями ПГМГ за певних умов може не лише знезаражувати посадковий матеріал, а суттєво збільшувати схожість та енергію проростання насіння [41]. У 2016 році в ДС епізоотології ІВМ НААН спільно з ТзОВ «Кронос Агроінвест Рівне» в Рівненському районі було розпочато польові випробування ростостимулюючих властивостей ПГМГ.

На останок варто зазначити, що у ветеринарній медицині нами було запропоновано включити солі ПГМГ до складу низки лікувально-профілактичних препаратів [42].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Отже, найбільш типовий напрям застосування ПАГів на сьогодні – це дезінфекція і деконтамінація. Якщо порівнювати ПГМГ з іншими, традиційними, деззасобами (сполуки хлору, перекисі, кислоти, луги, альдегіди, ЧАС, спирти та ін.), то слід зазначити, що він значно безпечніший для людини, тварин і екосистем. Чисельні дослідження підтверджують, що препарат малотоксичний і хімічно не агресивний. При використанні ПГМГ у ветеринарній медицині,

тваринництві, рослинництві, агропереробці, побуті, комунальній сфері тощо необхідно дотримуватися інструкцій і настанов по застосуванню деззасобів, елементарних заходів безпеки та особистої гігієни. В тих концентраціях, в яких препарат може потрапити в навколишнє середовище, він не становить серйозної загрози для біоценозів. Небезпека для здоров'я й життєдіяльності людини мінімальна.

На сьогодні, незважаючи на низку переваг, ПАГи при дезінфекції застосовують досить обмежено через порівняно високу ціну і невелику активність щодо мікобактерій туберкульозу і спороутворюючих мікроорганізмів. Перша проблема вирішується завдяки налагодженому синтезу вітчизняної сировини (імпортозаміщення). Економічна ефективність в даному випадку вища, ніж при використанні традиційних деззасобів. Друга – шляхом комбінування з іншими біологічно активними сполуками і розробки полікомпонентних препаратів.

Досліди на культурах клітин відкрили нові властивості ПАГів, зокрема цитопротекторні та стимулюючі, це відкриває потенційні можливості застосування цих сполук в біотехнології.

В подальшому доцільно зосередитись на вивченні властивостей композицій ПАГів з речовинами різних типів та механізмах диференційованої дії похідних гуанідину на клітини прокариот і еукариот.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воинцева И. И. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы / И. И. Воинцева, П. А. Гембицкий. – М.: ЛКМ-пресс. – 2009. – 303 с.
2. Zhang Y. Synthesis and antimicrobial activity of polymeric guanidine and biguanidine salts / Y. Zhang, J. Jiang, Y. Chen // *Polymer*. – 1999. – Vol. 40. – № 22. – P. 6189–6198.
3. Коваленко В. Л. Розробка і контроль дезінфікуючого засобу: Монографія / За ред. В. Л. Коваленка, Д. А. Засєкіна. – К.: Вид-во ТОВ «НВП Інтерсервіс», 2013. – 240 с.
4. Аналіз засобів для ветеринарної дезінфекції / Мандигра М.С., Лисиця А.В., Жигалюк С.В., Дмитрієв І.М., Величко Ю.М., Андрущук І.Л., Мандигра Ю.М., Романішина О.О. // *Ветеринарна медицина. Міжвідомчий тематичний науковий збірник*. – Харків: ІЕКВМ. – 2012. – № 96. – С. 163–165.
5. Saczewski F. Biological activities of guanidine compounds / Saczewski F., Balewski L. // *Expert opinion on therapeutic patents*. – 2009. – Vol. 19. – № 10. – P. 1417–1448.
6. Patent 3301755 USA. Allylic guanidines // Mull R. P., Parc F. Application № US 318,513; Filing Date: 24.10.1963; Publication Date: 31.01.1967.
7. Synthesis and antiseptic and antidote activity of polyhexamethyleneguanidine hydroxyethylidenediphosphonate salt / Antonik L. M., Barkova N. P., Khabibulina A.G., Lopyrev V.A. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2009. – Vol. 43. – № 2. – P. 15–17.
8. Smith T. A. Distribution of the hordatines in barley / Smith T. A., Best G. R. // *Phytochemistry*. – 1978. – Vol. 17. – № 7. – P. 1093.
9. Stoessl A. Antifungal factors in barley / Stoessl A. // *Can. J. Bot.* – 1970. – V. 48. – № 3. – P. 465.
10. Patent 2867562 USA, International Classification A01N47/44. Do-decylguanidine salts as fruit tree fungicides // Glentworth Lamb; Patentee: American Cyanamid Co; Application № US 593,837; Filing Date: 26.06.1956; Publication Date: 6.01.1959.

11. Kiyoshi S. Fate and behavior of fungicidal guazatine in soils / Kiyoshi S., Shinicki M. // *Nippon Noyaku Gakkaishi*. – 1984. – Vol. 9. – № 1. – P. 39.
12. Patent 1072008 EP, International Classification C07C279/02, C07C277/02. Mixtures having antimicrobial or pesticidal effect // Bjorklund C. J., Reuterhall A. R. Application № 263893. Filing Date: 21 Oct 1976; Publication Date: 19 Feb 1980.
13. Patent 3890446 USA, International Classification C 07C279/12. Certain diguanidino compounds used as fungicides // Brown J. G., Payne H. A. S. Application № 05/427141; Filing Date: 21.12.1971; Publication Date: 17.06.1975.
14. Patent 4092432 USA, International Classification A 61K 31/155, C07C 129/08. Mixtures having antimicrobial or pesticidal effect // Bjorklund C. J., Reuterhall A. Application № 05/734927; Filing Date: 22.10.1976; Publication Date: 30.05.1978.
15. Писько Г. Т. Зависимость между строением катиона и биологической активностью катионных поверхностно-активных веществ / Писько Г. Т., Гудзь О. В. // *Фармакология и токсикол.* – 1980. – Т. 43. – № 5. – С. 628–631.
16. Patent 3237074 A1 Germany, International Classification C07C279/26, A01N47/44, C08G73/00. Neue polimer biguanide, ihre herstellung und verwendung in mikrobiziden mitteln // Oeckl S., Bergisch G., Paulus W. Application № DE19823237074; Filing Date: 7.10.1982; Publication Date: 12.04.1984.
17. Patent 847893 USA, International Classification A 01N47/44. Fungisid // Braun D., Pein G. Application № 1776601; Filing Date: 20.04.1972; Publication Date: 15.07.1981.
18. Кошелева О. Э. Использование полифункционального биоцидного препарата / О. Э. Кошелева // *Кожа и обувь*. – 2005. – № 3(15). – режим доступа до журн.: <http://www.textile-press.ru/print.php?id=2970>.
19. Patent JPS 54105232 Japanese, International Classification A01N47/04; A01N25/24; A01N37/34. Anti-fouling agent for marine use // Yukikazu S., Hiroyuki A., Yasuhiro H., Masanori K. Assignee: Yoshitomi pharmaceut ind LTD. Application № JP1978000010242; Filing Date: 31 January 1978; Publication Date: 18 August 1979.
20. Patent 3639691 USA, International Classification C07C279/12, C07C279. Method of controlling fungi and bacteria. // Badcock G., Brighton N. Application № 3206; Filing Date: 15 Jan 1970; Publication Date: 1 Feb 1972.
21. Барьер безопасности (юбилейный выпуск). – М.: ИЭТП – ООО «Радон-пресс», 2005. – 104 с.
22. Технология применения нового дезинфицирующего препарата Полисепт-ОП / Л. С. Кузнецова, А. Г. Снежко, З. С. Борисова, О. И. Караваева // *Мясная индустрия*. – 1998. – № 8. – С. 39.
23. Пат. 2268596 РФ, МПК А23В4/10, А23В4/12, А23В4/027. Состав для защитного покрытия туш убойных животных / Гембицкий П. А., Ефимов К. М., Снежко А. Г. и др.; заявитель и патентообладатель ООО «МИЭТП». – Заяв. 17.05.2004; опубл. 27.01.2006.
24. Пат. 2221556 РФ, МПК А61К31. Способ борьбы с болезнями пчел / Березина Л. К., Бейко В. Б., Карцев В. М. и др. – Заявитель и патентообладатель РОО «ИЭТП», 2004.
25. Patent 2830006 USA, International Classification A61K8/30, A61Q19/00. Process of making fungicidal, bactericidal and detergent composition by reacting an aromatic amine and a dicyandiamide in the presence of a nonionic solvent // Birtwell S., Rose F. L. Application № 416715; Filing Date: 26.03.1953; Publication Date: 8.04.1958.
26. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд.1. Т. 2. / Машковский М. Д. – Харьков: Торгсин, 1997. – 402 с.
27. А.с. 1336491 А1 СССР, МКИ С 07 С 129/16. Способ получения дигидрохлорида гексаметиленбигуанидина / Михайлов О. А., Гембицкий П. А., Гедрович Ф. А. и др., 1986.
28. Patent 1434040 GB, International Classification A23B7/14, A23B9/00, A01N9/20. Process for combating fungi and bacteria // Fox R. T., Hinton A. J. Application № GB 19730037203 19730806. Publication Date: 28.04.1976.

29. Patent 3537627 Germany, International Classification A01N47/44. Desinfektionsmittel und seine Verwendung // Willenegger H., Good H. Application № DE19853537627; Filing Date: 23.10.1985; Publication Date: 7.05.1986.
30. Patent 4587266 USA, International Classification 514/635, 510/131, 510/382, 510/499, 510/501, 510/503, 514/644. Antimicrobial compositions. // Verdicchio R. Assignee: Johnson & Johnson Baby Products Company. – Application № US 06/664,287; Filing Date: 24.10.1984; Publication Date: 6.05.1986.
31. Афиногенов Г. Е. Антимикробные полимеры / Г. Е. Афиногенов, Е. Ф. Панарин. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 264 с.
32. Ефимов К.М. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия / К. М. Ефимов, П. А. Гембицкий, А. Г. Снежко // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 4. – С.21–24.
33. Гренкова Т. А. Перспективные комплексные дезинфицирующие средства на основе солей полигуанидина / Гренкова Т. А. Шереметьева С. В., Круц К. Г. // Поликлиника. – 2005. – № 4. – С. 28.
34. Inhibitory effects of Akacid-plus on growth and aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* / [Razzaghi-Abyaneh M., Shams-Ghahfarokhi M., Eslamifar A. et al.] // Mycopathologia. – 2006. – Vol. 161. – № 4. – P. 245–249.
35. Validation of Akacid plus as a room disinfectant in the hospital setting / [C. Kratzer, S. Tobudic, O. Assadian et al.] // Applied and Environmental Microbiology. – 2006. –Vol. 72. – № 6. – P. 3826–3831.
36. Gilbert P. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet / P. Gilbert, L. Moore // J. of Applied Microbiology. – 2005. – Vol. 99. – № 4. – P. 703–715.
37. Сучасні засоби ветеринарної дезінфекції / [І. Я. Коцюмбас, О. І. Сергієнко, Л. М. Ковальчик та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 1. – С. 36–38.
38. Bactericidal effect of several chemicals on hatching eggs inoculated with *Salmonella serovar typhimurium* / [Cox N. A., Richardson L. J., Buhr R. J. et al.] // J. Appl. Poult Res. – 2007. – Vol. 16. – P. 623–627.
39. Лисиця А. В. Вплив полігексаметиленгуанідину гідрохлориду на плазматичну мембрану фібробластів курячих ембріонів та на штучну бішарову ліпідну мембрану / А. В. Лисиця, П. Ю. Кривошия, О. Я. Шатурський // Біотехнологія. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 56–61.
40. Mandygra M.S. Some Aspects of the polyhexamethyleneguanidine salts effect on cell cultures / M.S. Mandygra, A.V. Lysytsya // Agricultural science and practice. – 2014. – Vol. 1. – № 1. – P. 62–67.
41. Lysytsya A. The polyhexamethyleneguanidine stimulation of seeds growing and cell proliferation / Lysytsya A., Lyco S., Portuhaj O. // Journal of Materials Science and Engineering B. – 2013. – Vol. 3. – № 10. – P. 653–660.
42. Лисиця А.В. Визначення фармацевтичної сумісності ПГМГ з біологічно активними речовинами методом мас-спектрометрії / Лисиця А.В. // Ветеринарна біотехнологія. Бюлетень. – 2015. – № 7. – С. 184–190.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ, БИОТЕХНОЛОГИИ И АГРОПРОИЗВОДСТВЕ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) / Лисиця А. В., Мандыгра Ю. Н., Высоцкий А. А.

В статье приведены результаты анализа потенциальных возможностей использования различных производных гуанидина в ветеринарной медицине, агропроизводстве, биотехнологии и т.д. Установлено, что перспективным является применение солей полигексаметиленгуанидина не только для дезинфекции и деконтаминации. Значительный потенциал этих соединений может быть полезным так

же для біотехнології, растениеводства, других отраслей. Среди преимуществ полимерных производных гуанидина, при сравнении с другими биоцидами, – относительная химическая инертность, что позволяет успешно их комбинировать с другими биологически активными веществами. Еще один весомый аргумент – экологическая безопасность, при попадании в окружающую среду эти препараты не представляют угрозы для биоценозов.

Ключевые слова: полигексаметиленгуанидин, дезинфекция, ветеринарная медицина, животноводство, биотехнология.

FUTURE DIRECTIONS FOR USE GUANIDINE DERIVATIVES IN VETERINARY MEDICINE AND AGRICULTURAL PRODUCTION (REVIEW) / Lysytsya A. V., Mandygra Y. M., Vysotsky A. A.

Introduction. Modern veterinary medicine, animal production, biotechnology use more and more new different chemical compounds every year. A huge number of xenobiotic synthesized and put into practice over the past decade. Among them a prominent place is occupied with compounds of guanidine derivatives. Usually these substances are used in the various disinfectants and antiseptics. High bactericidal properties of polymeric guanidine derivatives as polyhexamethylene guanidine (PHMG) are not in doubt. Low chemical aggressiveness and toxicity, environmental safety are positive features of PHMG. However, a careful study of their physic-chemical and biological properties indicates that the potential scope of these substances can be much broader.

The goal of the work was to analyze the potential applications of chemicals such as guanidine derivatives in various fields of veterinary medicine, agriculture and agro production.

Materials and methods. Basic materials are the results of previous experimental studies and literature. Research methods are analysis, synthesis, comparison, extrapolation, generalization.

Result of research and discussion. The most typical application of PHMG is disinfection and decontamination. It should be noted that PHMG much safer for humans, animals and ecosystems than other disinfectants. Numerous studies confirm that the preparation has low toxicity and chemically aggressive. It was established that great potential of PHMG can also be used for biotechnology, agriculture and other industries. In those concentrations when preparation gets into the environment, it does not pose a serious threat to biomes. The risk to the health and human life is minimal.

Conclusions and prospects for further research. Guanidine derivatives are highly effective and safe disinfectants. Experiments with cell cultures open up perspectives for their use in biotechnology. In the future, it is advisable to focus on studying the properties of substances PHMG compositions of various types, differentiated features guanidine derivative effect on pro- and eukaryotic cells.

Keywords: polyhexamethyleneguanidine, disinfection, veterinary medicine, animal husbandry, biotechnology.

REFERENCES

1. Vointseva, I.I. & Gembitsky, P.A. (2009). *Polyguanidiny – disinfectiony sredstva i polifunctionalnye dobavki v kompozicionye materialy [Polyguanidines – disinfecting agents and multifunctional additives to composite materials]*. Moscow; LKM [in Russian].
2. Zhang, Y., Jiang, J. & Chen, Y. (1999). Synthesis and antimicrobial activity of polymeric guanidine and biguanidine salts. *Polymer*, 40, 22, 6189–6198.
3. Kovalenko, V.L. & Zasekina, D.A. (2013). *Rozrobka i kontrol dezinfikuychogo zasobu [Development and control disinfectant]*. Kiev: SPE Interservice [in Ukrainian].
4. Mandygra, M.S., Lysytsya, A.V., Zhygaluk, S.V., Dmytriev, I.M., Velychko, Y.I., Andruschuk, I.L. et al. (2012). *Analiz zasobiv dlja veterynarnoi desinfekcii. [Analysis of veterinary disinfection]*. *Veterynarna medycyna – Veterinary medicine*, 96, 163-165 [in Ukrainian].
5. Saczewski, F. & Balewski, L. (2009). Biological activities of guanidine compounds. *Expert opinion on therapeutic patents*, 19, 10, 1417–1448.

6. Patent 3301755 USA. Allylic guanidines. – Mull R. P., Parc F.; Application № US 318,513; Filing Date: 24.10.1963; Publication Date: 31.01.1967.
7. Antonik, L.M., Barkova, N. P., Khabibulina, A.G. & Lopyrev, V.A. (2009). Synthesis and antiseptic and antidote activity of polyhexamethylene guanidine hydroxyethylidenediphosphonate salt. *Pharmaceutical Chemistry J.*, 43, 2, 15–17.
8. Smith, T.A. & Best, G.R. (1978). Distribution of the hordatines in barley. *Phytochemistry*, 17, 7, 1093.
9. Stoessl, A. (1970). Antifungal factors in barley. *Can. J. Bot.*, 48, 3, 465.
10. Patent 2867562 USA, Int. Classification A01N47/44. Do-decylguanidine salts as fruit tree fungicides. - Glentworth Lamb; Patentee: American Cyanamid Co; Application № US 593,837; Filing Date: 26.06.1956; Publication Date: 6.01.1959.
11. Kiyoshi S. & Shinicki M. (1984). Fate and behavior of fungicidal guazatine in soils. *Nippon Noyaku Gakkaishi*, 9, 1, 39.
12. Patent 1072008 EP, Int. Classification C07C279/02, C07C277/02. Mixtures having antimicrobial or pesticide effect. - Bjorklund C. J., Reuterhall A. R.; Appl. № 263893. Filing Date: 21 Oct 1976; Publ. Date: 19 Feb 1980.
13. Patent 3890446 USA, International Classification C 07C279/12. Certain diguanidino compounds used as fungicides. - Brown J. G., Payne H. A. S.; Application № 05/427141; Filing Date: 21.12.1971; Publication Date: 17.06.1975.
14. Patent 4092432 USA, International Classification A 61K 31/155, C07C 129/08. Mixtures having antimicrobial or pesticide effect. - Bjorklund C. J., Reuterhall A.; Application № 05/734927; Filing Date: 22.10.1976; Publication Date: 30.05.1978.
15. Pysko, G.T. & Gudz, O.V. (1980). Zavisimost meghdu stroeniem kationa i biologicheskoy aktivnostju kationnykh poverhnostno-aktivnykh veshchestv [The relationship between the cation structure and biological activity of the cationic surfactant]. *Pharmacologia & tocsikologia – Pharmacology and Toxicology*, 43, 5, 628–631 [in Russian].
16. Patent 3237074 Germany, International Classification C07C279/26, A01N47/44, C08G73/00. Neue polimer biguanide, ihre herstellung und verwendung in mikrobiziden mitteln. – Oeckl S., Bergisch G., Paulus W.; Application № DE19823237074; Filing Date: 7.10.1982; Publication Date: 12.04.1984.
17. Patent 847893 USA, International Classification A 01N47/44. Fungicide. – Braun D., Pein G.; Application № 1776601; Filing Date: 20.04.1972; Publication Date: 15.07.1981.
18. Koschyleva, O.E. (2005). Ispolzovanie polifunkcionalnogo biozydnogo preparata [The use of multifunctional biocidal product]. *Kozha i obuv – Leather and Shoes*, 3, 15 [in Russian].
19. Patent JPS 54105232 Japanese, International Classification A01N47/04; A01N25/24; A01N37/34. Anti-fouling agent for marine use. – Yukikazu S., Hiroyuki, A., Yasuhiro, H. & Masanori K.; Assignee: Yoshitomi pharmacist and LTD. Application № JP1978000010242; Filing Date: 31 January 1978; Publication Date: 18 August 1979.
20. Patent 3639691 USA, International Classification C07C279/12, C07C279. Method of controlling fungi and bacteria. – Badcock G., Brighton N. Application № 3206; Filing Date: 15 Jan 1970; Publication Date: 1 Feb 1972.
21. *Barjer bezopasnosti (yubilejnyj vypusk) [The safety barrier (Anniversary Edition)]*. 2005. Moscow: IETP-Radon-press [in Russian].
22. Kuznezova, L.S., Snezhko, A.G., Borisova, Z.S. & Karavaeva, O.I. (1998). Technologia primeneniya novogo dezinficiruyushchego preparata Polisept-OP [The technology of the new disinfectant Polysept-OP]. *Miasnaia industriia – Meat industry*, 8, 39 [in Russian].
23. Patent 2268596 Russian, International Classification A23B4/10, A23B4/12, A23B4/027. Sostav dlia zashchitnogo pokrytiia tush ubojnykh zhyvotnykh [Composition for the protective cover of carcasses of slaughtered animals]. - Gembitsky, P.A., Efimov, K.M. & Snezhko, A.G.; – Filing Date: 17.05.2004; Publication Date: 27.01.2006 [in Russian].

24. Patent 2221556 Russian, International Classification A61K31. Sposob borby s bolezniami pchel [A method for controlling of bee diseases]. - Berezina, L. K., Bejko, V.B. & Karzev, V.M., 2004 [in Russian].
25. Patent 2830006 USA, International Classification A61K8/30, A61Q19/00. Process of making fungicidal, bactericidal and detergent composition by reacting an aromatic amine and a dicyandiamide in the presence of a nonionic solvent. - Birtwell S., Rose F. L.; Application № 416715; Filing Date: 26.03.1953; Publication Date: 8.04.1958.
26. Machkovsky, M.D. (1997). *Lekarstvennye sredstva [Medications]*. V. 1. (Vols. 1-2). Kharkov: Torgsin [in Russian].
27. Patent 1336491 Russian, International Classification C 07C129/16. Sposob polucheniia dihydrochlorida hexametenbiguanidina [A process for preparing of the dihydrochloride heksametilenguanidine]. – Mihajlova, O. A., Gembitsky, P.A. & Gedovich, F.A., 1986 [in Russian].
28. Patent 1434040 GB, International Classification A23B7/14, A23B9/00, A01N9/20. Process for combating fungi and bacteria. – Fox R. T., Hinton A. J.; Application № GB 19730037203 & 19730806; Publication Date: 28.04.1976.
29. Patent 3537627 Germany, International Classification A01N47/44. Desinfektionsmittel und seine Verwendung. - Willenegger H., Good H.; Application № DE19853537627; Filing Date: 23.10.1985; Publication Date: 7.05.1986.
30. Patent 4587266 USA, International Classification 514/635, 510/131, 510/382, 510/499, 510/501, 510/503, 514/644. Antimicrobial compositions. - Verdicchio R. Assignee: Johnson & Johnson Baby Products Company. – Application № US 06/664,287; Filing Date: 24.10.1984; Publication Date: 6.05.1986.
31. Afinagenov, G.E. & Panarin, E.F. (1993). *Antimikrobnye polimery [The antimicrobial polymers]*. St.-Petersburg: Hippocrates [in Russian].
32. Efimov, K.M., Gembizki, P.A. & Snezhko, A.G. (2000). Poliguanidiny – klass malotoksichnyh dezsredstv prolongirovannogo dejstviia [Polyguanidine – class of low-toxic disinfectants prolonged action]. *Desinfekzionnoe delo – Disinfection matter*, 4, 21–24 [in Russian].
33. Grenkova, T.A., Sheremetieva, S.V. & Kruz, K.G. (2005). Perspektivnye kompleksnye dezinfiziruyshchie sredstva na osnove poliguanidina [Prospective complex disinfectants based polyguanidine salts]. *Poliklinika – Clinic*, 4, 28 [in Russian].
34. Razzaghi-Abyaneh, M., Shams-Ghahfarokhi, M. & Eslamifar, A. (2006). Inhibitory effects of Akacid-plus on growth and aflotoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Mycopathologia*, 161, 4, 245–249.
35. Kratzer, C., Tobudic, S. & Assadian, O. (2006). Validation of Akacid plus as a room disinfectant in the hospital setting. *Applied and Environmental Microbiology*, 72, 6, 3826–3831.
36. Gilbert, P. & Moore, L. (2005). Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J. of Applied Microbiology*, 99, 4, 703–715.
37. Kociumbas, I.Ya., Sergienko, O.I. & Kovalchik, L.M. (2010). Suchasni zasoby veterynarnoi dezinfekcii [Modern veterinary disinfection]. *Veterynarna medycyna Ukrainy – Veterinary Medicine of Ukraine*, 1, 36–38 [in Ukrainian].
38. Cox, N. A., Richardson, L. J. & Buhr R. J. (2007). Bactericidal effect of several chemicals on hatching eggs inoculated with *Salmonella serovar typhimurium*. *J. Appl. Poult Res.*, 16, 623–627.
39. Lysytsia, A.V., Kryvoshyia, P.Yu. & Shaturskyi, O.Ya. (2010). Influence of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride on the chicken embryos fibroblasts plasmatic membrane and artificial bylayer lipid membrane. *Biotechnology*, 3, 2, 56–61 [in Ukrainian].
40. Mandygra, M.S. & Lysytsya, A.V. (2014). Some aspects of the polyhexamethyleneguanidine salts effect on cell cultures. *Agricultural science and practice*, 1, 1, 62–67

41. Lysytsya, A.V., Lyco, S.M. & Portuhaj, O.I. (2013). The polyhexamethyleneguanidine stimulation of seeds growing and cell proliferation. *Journal of Materials Science and Engineering B.*, 3, 10, 653–660.

42. Lysytsya, A.V. (2015). Vyznachennia farmazevtychnoi sumisnosti PHMG z biologichno aktyvnymy rehovynamy metodom mass-spektrometrii [Determination of pharmaceutical compatibility PHMG with biologically active substances by mass spectrometry]. *Veterynarna biotekhnologiya. Biuleten – Veterinary Biotechnology. Bulletin*, 7, 184–190 [in Ukrainian].

УДК 616.98:578.824.11:616-036.22

МАЗУР М.В.*, email: mazur_mykola1991@ukr.net,

ПОЛУПАН І.М., канд. вет. наук, email: vetmedic@ukr.net

Інститут ветеринарної медицини НААН

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВУЛИЧНИХ ІЗОЛЯТІВ ВІРУСУ СКАЗУ ВИДІЛЕНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

В статті наведені результати молекулярно-генетичних досліджень польових ізолятів вірусу сказу виділених від 12 видів тварин та двох людей з 20 областей України в період з 2009 по 2013 рік. Встановлено, що усі зразки за своїми генетичними характеристиками належать до першого генотипу, першої філогрупи ліссавірусів тварин, окрім зразку від кажана, який за генетичними характеристиками близький до європейських ліссавірусів кажанів першого типу. За результатами філогенетичного аналізу, проведено розподіл ізолятів вірусу сказу на чотири кластери, враховуючи географічну приналежність.

Ключові слова: сказ, ліссавіруси, вуличні ізоляти, філогенетичний аналіз

Вступ. Збудник сказу – нейротропний вірус з ряду *Mononegavirales*, родини *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus* (*Lyssa* з грецької – сказ) [1].

Дослідження молекулярно-генетичних характеристик різних ізолятів вірусу сказу, і зокрема їх нуклеотидних послідовностей, дозволяє визначити філогенетичні зв'язки в межах філогрупи та генотипів, встановити їх еволюційну історію, а також важливим аспектом є прогнозування можливих змін і набуття нових властивостей циркулюючими в певному ареалі ізолятів [2].

У філогенетичних дослідженнях еволюційні відносини між формами життя представляють у вигляді філогенетичних, або еволюційних дерев. В основу філогенетичного аналізу покладено визначення дивергенції та спорідненості досліджуваних ізолятів. Чим менший час дві форми життя дивергували від загального предка, тим більш вони споріднені між собою [3].

Важливим є і той факт, що середня частота точкових мутацій для РНК-вмісних вірусів становить одну невірну вставку на 10^4 – 10^5 полімеризованих нуклеотидів, що в мільйон разів більше, ніж у випадку ДНК-вмісних вірусів [4].

Висока частота мутацій у РНК-вмісних вірусів спостерігається внаслідок великої кількості помилок при роботі РНК-залежних РНК-полімераз. Середній

* Аспірант