

in vitro [Text] / L.P. Babenko [at al.] // Мікробіол. журн. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 54–62. 6. Синтез и исследование термической устойчивости золей нанокристаллического диоксида церия, стабилизированных лимонной и полиакриловой кислотами [Текст] / В.К. Иванов [и др.] // Журн. неорганической химии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 368–373. 7. Eleraky, A. Wafaa. Study on performance enhancing effect of Rare Earth Elements as alternatives to antibiotic feed additives for Japanese Quails [Text] / A. Wafaa Eleraky, W. Rambeck // J. Amer. Sci. – 2011. – №7(12). – P. 211–215.

### INFLUENCE OF CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON INTENSITY OF GROWTH AND FEED INTAKE OF YOUNG QUAILS

**Spivak M.Ya.<sup>1,2</sup>, Oksamytnyi V.M.<sup>1</sup>, Demchenko O.A.<sup>2</sup>, Zholobak N.M.<sup>1,2</sup>, Shcherbakov O.B.<sup>2</sup>, Ivanov V.K.<sup>3</sup>, Poperechna S.G.<sup>1</sup>, Grynevych O.J.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>State Scientific Institution "State Centre of Innovative Biotechnologies", Kyiv;

<sup>2</sup>Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, NASU, Kyiv;

<sup>3</sup>Institute of General and Inorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia

*It was studied the changes in indicators of intensity of growth, development and feed intake during rearing quails in experiments using nanoparticles of cerium dioxide, silicon dioxide and succinic acid. It is shown that birds of all research groups receiving specified preparations had more intense gain of body weight. The highest rates were observed in the group of birds which received the cerium dioxide nanoparticles. Birds of the same group had more rapid development, particularly in terms of early egg production and lower feed intake per unit increase in body weight.*

УДК 619:616.98:579.842.11

### АМІКСИН ВЕТЕРИНАРНИЙ, ЯК БАЗОВИЙ ЗАСІБ ПРОТИВІРУСНОГО ЗАХИСТУ У ПТАХІВНИЦТВІ Й СВИНАРСТВІ

**Стегній Б.Т., Бузун А.І., Кольчик О.В., Прохорятова О.В., Стегній М.Ю., Заремба О.В.**

Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків

**Редер А.С., Кудринський С.В.**

ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

Численні науково підтверджені дані свідчать, що прихований обіг у популяціях птиці й свиней імуносупресорних агентів є одною з основних причин поширення у промислових галузях птахівництва та свинарства різноманітних асоціативних інфекцій. Серед цих агентів найважливішими є кормові токсини, а також віруси різних таксономічних родин – цирко-, герпес-, ортро-, параміксо- та пестівіруси тощо [1, 2]. У складі природних популяцій вірусних агентів крім високо вірулентних, здатних викликати типові форми відповідних інфекційних хвороб, є низько- та авірулентні варіанти (клони). Вони не викликають клінічних проявів інфекційних хвороб, але можуть негативно впливати на рівень популяційного імунітету, «відкриваючи браму» різноманітним асоціативним агентам і створюючи ензоотичні осередки витривалих щодо традиційних протиензоотичних заходів (емерджентних) вірусно-бактерійно-грибкових мікст-інфекцій [3]. Циркуляцію в стаді згаданих імуносупресорних вірусів можна виявити лише за результатами серологічних тестів (за сероконверсією) чи ПЛР [4, 5], проте, згідно розробленій в ННЦ «ІЕКВМ» концепції [6] їх роль в утворенні зазначених вірусно-бактерійно-грибкових асоціацій є ключовою, оскільки без цих вірусів вони руйнуються під впливом сил популяційного імунітету.

Виходячи з цього, науково обґрунтованим підходом до контролювання описаної ензоотичної ситуації в промисловому птахівництві й свинарстві є застосування засобів, які, з одного боку, мали б виразну противірусну активність, а з іншого – сприяли б відновленню та зростанню популяційного імунітету птахо- й свинопоголів'я. З 2008 року на ринку ветеринарних препаратів України з'явився новий противірусний імуностимулюючий засіб «Аміксин» (виробник – фармзавод «ІНТЕРХІМ», м. Одеса), діюча речовина – дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етоксифлуорен-9-ону. Ветеринарний препарат «Аміксин» є дещо модифікованим аналогом добре відомого медичного препарату «Аміксин ІС» [7], який впевнено займає лідируючі позиції у протоколах профілактики та лікування грипу, герпесвірусних, хламідійних, арбовірусних та інших інфекційних хвороб людини [8–13]. Отримано дані щодо комплексності механізму лікувальної та профілактичної дії субстанції «Аміксину» на клітини й організм людини та ссавців [10, 11, 13]. Проте численні результати застосування ветеринарного препарату «Аміксин», зокрема, у птахівництві та свинарстві залишаються не систематизованими. Чинна робота є спробою аналізу власного та отриманих іншими дослідниками і практиками досвіду застосування цього препарату для протиензоотичної роботи у птахівництві та свинарстві, з метою визначення найбільш перспективних напрямків цієї роботи та подальшого розвитку лінійки ветеринарних препаратів на основі дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етоксифлуорен-9-ону.

**Матеріали та методи досліджень.** Віруси Вірус хвороби Ауескі (ХА), ізолят «Д-1082», з інфекційною активністю 6,5–7,0 Іг ТЦД<sub>50/мл</sub><sup>1</sup>, виділений від підсисних поросят з ензоотичного осередку ХА у 2011 році та адаптований до ембріонів курей.

Вірус репродуктивно-респіраторного синдрому (РРСС), ізолят «ВД-08», виділений від підсвинка з ензоотичного осередку РРСС у 2011 році та адаптований до культури альвеолярних макрофагів свині (АМС), інфекційна активність 5,0–7,5 Іг ТЦД<sub>50/см</sub><sup>3</sup>.

2-й тип цирковірусу свині (ЦВС-2), ізолят «І-09», виділений від підсвинка з ензоотичного осередку репродуктивно-неонатальної інфекції свиней (РНІС) у 2009 році та адаптований до культури клітин РК-15, інфекційна активність 5,0–6,5 Іг «Інфекційних Одиниць», ІО<sub>50/мл</sub> (ЦВС-2 не викликає цитопатичної дії).

Парвовірус свині (ПВС), штам «NADLE-8», люб'язно наданий професором З. Пейсаком з Польського Національного наукового центру «PiWet» (м. Пулава), адаптований до культури клітин РК-15, інфекційна активність 5,0–6,5 Іг ТЦД<sub>50/мл</sub>.

Вірус грипу А (ГА), ізоляти «А/курка/Сиваш/02/05» (H5N1) та «А/свиня/Скадовськ/01/11» (H2N3) (попередня антигенна характеристика), виділені з ензоотичних осередків грипу птиці й свиней, відповідно у 2005 та 2011 роках, та адаптовані до зародків курей; у дослідах використано 3–5 пасажі ізолятів у вигляді екстраембріональної рідини (ЕЕР) з активністю 5,5–8,3 Іг «Ембріональних Одиниць Летальної Дії», ЕЛД<sub>50/0,2мл</sub><sup>3</sup>. Бактерії *Salmonella enteritidis*, (збудник сальмонельозу людини і тварин) штам № 7, активність 200 млн. «Мікробних Тіл», МТ/мл, летальна доза (для мишей) 0,2 мл.

*Salmonella choleraesuis* (збудник сальмонельозу тварин), штам № 14, активність 200 млн. МТ/мл, летальна доза (для мишей) 0,2 мл.

*E. coli*, штам «О-157» (збудник набрякової хвороби поросят), активність 100 млн. МТ/мл, летальна доза (для мишей) 0,1 мл.

*Pasteurella multocida*, серотипи А і D, активність 200 млн. МТ/мл, летальна доза (для мишей) 0,1 мл.

*Clostridia perfringens*, штам «21К» (збудник анаеробної дизентерії поросят та клостридіозів птиці), активність 100 млн. МТ/см<sup>3</sup>, летальна доза (для мишей) 0,1 мл.

*Staphylococcus aureus* штам № 7 активність 100 млн. МТ/мл, летальна доза (для мишей) 0,1 мл.

**Розділ 8. Ветеринарна фармакологія та токсикологія. Якість і безпечність продуктів тваринництва.  
Ветеринарно-санітарна експертиза. Екологічна та хімічна безпека**

Усі бактерії, які використані в дослідженнях, є мультирезистентними, проявляють чутливість лише до антибіотиків групи цефалоспоринів 2-го й 3-го покоління та до фторхінолонів. Роботу з заразними матеріалами проводили у боксових приміщеннях, а з зараженими дослідними тваринами – у боксах третього рівня біозахисту виробництва «Bioflex» (Іспанія) чи аналогічних.

Віруліцидну активність препарату визначали за традиційною методикою [14, 15], з використанням ембріонів курей (ЕК) віком 9–10 і 6–7 днів для вірусів хвороби Ауескі та грипу А, відповідно; перещеплюваних 3–4-добових культур клітин нирки або тестикул поросят ліній РК-15 і ПТП, відповідно – для вірусів

ЦВС-2 та ПВС, а для вірусу РРСС – альвеолярних макрофагів свині. Бактерицидну дію препарату визначали з використанням відповідних баксередовищ. Віруси в дозі 1000–5000 ТЦД<sub>50</sub> чи Ю<sub>50</sub>, а бактерії – у дозі 100 млн. БТ у рівних співвідношеннях змішували з хіміопрепаратом у дозах від 0,1 до 10,0 мг [11]. Суміші зазначених вірусів чи бактерій з хіміопрепаратом витримували за кімнатної температури впродовж 5, 15, 30, 90 хвилин або 18 годин за температури 6 °С, звільняли від «Аміксіну» гель-фільтрацією на мікроколонці «Молселекту Г-25» або «Сефадексу G-25» і кожну, по 0,2 мл вводили в алантоїсну порожнину курячого ЕК або по 0,1 мл у чотири пробірки з відповідною культурою клітин. Контролями слугували зазначені віруси та бактерії, взяті у тих же дозах і на тих же розчинниках, але не оброблені «Аміксіном». Облік результатів проводили за ознаками летальної дії (ЛД) на К чи цитопатичної дії (ЦПД) на культури клітин у терміни та за параметрами, характерними для відповідних вірусів. Присутність в культурі клітин ЦВС-2 визначали за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або імунопероксидазного методу (ІПМ). Контролями слугували розчинник (забуферений фізрозчин з рН 7,2, ЗФР) з відповідним вірусом і без нього.

Вірусостатичну та бактериостатичну дію «Аміксіну» вивчали після визначення його овотоксичності, цитотоксичності та гранично допустимої концентрації для курчат, поросят і лабораторних мишей: тобто у концентраціях препарату, що не були токсичними для ЗК, культур клітин та інших з перерахованих біологічних систем. Овотоксичність визначали шляхом інюкуляції 10-добових ЗК та 14-добових качиних зародків (КЗ), а цитотоксичність – 3–4-добових культур клітин РК-15, ПТП та АМС розчинами «Аміксіну» на ЗФР, взятому у концентраціях 0,1 – 10,0 мг/мл (крок розведення – 2), у дозах 0,2 мл/ембріон та 0,1 мл/пробірку, по 4 ембріони/пробірки на кожне розведення. Гранично допустиму концентрацію (ГДК) препарату для птиці визначали на 1-тижневих курчатах, для свиней – на 3-добових поросятах-сисунах, для мишей – на 25-добових мишах шляхом одноразового примусового (через зонд) випоювання розчину препарату на ЗФР у дозах 35, 70, 140, 280 та 560 мг. Кожну дозу задавали 4 тваринам. Спостережали за клінічними критеріями визначення «хронічної токсичності» (включно з визначенням середньодобового приросту) – упродовж 3-х тижнів з моменту інюкуляції.

Вірусостатичну та бактериостатичну дію визначали за впливом «Аміксіну» на рівень накопичення зазначених вище вірусів чи бактерій у відповідних біологічних системах [14]. Для цього препарат у дозах 0; 0,031; 0,125; 0,25 і 0,5 мг змішували з рівним обсягом вірусу в дозі 300–500 ТЦД<sub>50</sub>, ЛД<sub>50</sub> або ІД<sub>50</sub> (далі – інфекційних одиниць) відповідно до типу вірусу чи бактерії (у летальній для мишей дозі), інюкулювали відповідну біологічну систему як при визначенні токсичності. Контролями слугували ембріони/культури клітин, не заражені та інюкульовані відповідним вірусом у тій же дозі (без «Аміксіну»). Рівень накопичення в цих системах вірусних антигенів через 48–96 год. після зараження визначали в РПГА (віруси ХА та РРСС), РГА (парвовірус свиней, віруси грипу А) та в ІПМ (ЦВС-2).

Вплив комплексного введення «Аміксіну» та вакцин на стан поствакцинального імунітету курей вивчали шляхом його випоювання на птахофабриках через промислові дозатори в концентрації 10–15 мг/мл з питною водою одночасно та 2–3 рази після планового введення комерційних вакцин за прийнятими у господарствах схемами щеплень проти хвороб Гамборо або Ньюкасла. Імуностимулюючу дію препарату для свиней вивчали шляхом його випоювання у неблагополучних з репродуктивно-неонатальних інфекцій (РНІС) свиногосподарствах у концентрації 25–40 мг/мл з питною водою одночасно та

2–3 рази після планового введення комерційних вакцин за прийнятими у господарствах схемами щеплень проти класичної чуми свиней або бешки. Пробі сироваток крові працівники ветеринарних служб господарств відбирали через

14–21 добу після щеплення тварин. Пробі досліджували або в ННЦ «ІЕКВМ», або в регіональних державних лабораторіях ветеринарної медицини. Облік результатів проводили за різницею титрів антитіл проти збудників зазначених хвороб у експонованих (оброблених «Аміксіном») та не експонованих щеплених свиней і курей через 14–21 добу після щеплення. Критерієм впливу «Аміксіну» на стан імунної системи тварин слугувало підвищення титрів у оброблених ним групах птиці й свиней на 2 розведення (у 4 рази) і більше на рівні вірогідності P<0,05, який визначали засобами програмного пакету «EpiInfo 7» у перебігу обрахування індексу непарного співвідношення (OR) для експонованого та неекспонованого поголів'я птиці та свиней [16].

**Результати досліджень.** Для вивчення придатності препарату «Аміксин» щодо застосування у ветеринарній практиці перевіряли його розчинність у різних розчинниках. Встановлено, що як гранулярна, так і таблетована форми препарату добре, упродовж 1–1,5 хвилин розчиняються у дистильованій воді, ЗФР, диметилсульфоксиді (ДМСО) – у всіх випробуваних концентраціях (від 0,1 до 5 %). Для досліджень *in vitro* & *in vivo* найбільш ефективними виявилися розчини препарату на стерильному ЗФР, а для застосування на тваринах (*in vivo*) – на питній воді, з додаванням рослинних жирів або тваринних ліпопротеїдів до кінцевої концентрації біля 0,1 % (для кращого засвоєння рідкого препарату організмом тварини). Встановлено, що для приготування концентрованих розчинів ветеринарного препарату «Аміксин» (>3 %) доцільно спочатку розчинити його в ДМСО, а потім доводити до необхідної концентрації водою, сольовими чи жировмісними розчинами. Для перорального використання препарату з кормами у птахівництві й свинарстві його блістерна та гранулярна форми не потребували додаткових підготовчих процедур – вони легко змішувалися з гранульованими кормами та дертєю.

Як встановлено у 3-х серіях експериментів з кожним з випробуваних вірусів у концентраціях від 1000 (віруси ХА, ЦВІС, ПВІС, РРСС) до 3000–5000 50 %-інфекційних одиниць (віруси грипу А) віроцидна активність препарату «Аміксин» проявляється, починаючи вже з концентрації діючої речовини у реакційній суміші для вірусів РРСС та грипу свиней – 0,5 мг/мл, а для решти, за виключенням збудника ЦВІС, – з 1,0 мг/мл (таблиця 1). У випробуваному діапазоні концентрацій ветеринарний препарат «Аміксин» інактивував 2-й тип ЦВС, починаючи з концентрації 5,0 мг.

**Таблиця 1** – Результати вивчення віроцидної дії «Аміксіну» на віруси хвороби Ауескі (ВХА), цирко- (ЦВІС) і парвовірусної інфекції свиней (ПВІС), репродуктивно-респіраторного синдрому (РРСС), грипу птиці (ГП) й свиней (ГС)

Концентрація «Аміксіну» у суміші (мг/мл)	Тривалість (годин) повної інактивації «Аміксіном» за кімнатної температури наступних вірусів <sup>1)</sup> :					
	ВХА	ЦВІС	ПВІС	РРСС	ГП	ГС
0,1	НІ	НІ	НІ	НІ	НІ	НІ
0,5	НІ	НІ	НІ	12	НІ	12
1,0	12	НІ	12	1,5	12	1,5
5,0	1,0	1,5	1,5	0,5	1,5	1,0
10,0	0,5	1,0	1,5	0,5	1,5	0,5
15,0	0,5	0,5	1,0	0,25	1,0	0,25

**Примітка:** <sup>1)</sup> 1000 Ю<sub>50/мл</sub> (ЦВІС), ЕЛД<sub>50/мл</sub> (ВХА, ГП, ГС), ТЦД<sub>50/мл</sub> (ПВІС, РРСС); НІ – не інактивується, тобто спостерігається розмноження вірусу в 4х чи менше ембріонах (за ЛД) або пробірках з моношаром клітин (за ЦПД або ІПМ); 0,25-12 – час (в годинах), за який вірус повністю інактивується, тобто розмноження вірусу в 4х чи менше ембріонах або пробірках з моношаром клітин не спостерігається.

З даних таблиці видно, що необхідний час контакту препарату з вірусами напряму залежить від його концентрації: за 15 хвилин препарат інактивував віруси РРСС та грипу свиней у концентрації 15 мг/мл; у концентрації 10 мг/мл – за 30 хвилин повністю інактивував ці ж віруси та вірус хвороби Ауескі. До «Аміксину» у концентрації 5 мг/мл найбільш чутливим виявився вірус РРСС (термін інактивації 30 хвилин), а решта вірусів у цій дозі інактивувалися через 1–1,5 години контакту. «Аміксин» у концентраціях 1 мг/мл і нижче контактено не інактивував вірус ЦВІС, проте повністю інактивував за 90 хвилин збудників РРСС і грипу свиней, а за 12 годин контакту – збудників хвороби Ауескі, парвовірусної інфекції свиней та високопатогенного грипу птиці. У концентрації 0,5 мг/мл препарат інактивував лише віруси РРСС і грипу свиней (необхідний термін контакту – 12 годин). Отже встановлено, що контактна віруліцидна активність ветеринарного препарату «Аміксин» у повному обсязі щодо спектру актуальних для птахівництва та свинарства вірусів проявляється, починаючи з його концентрації 5 мг/мл.

У таблиці 2 узагальнено експериментальні дані з визначення токсичності «Аміксину» для культур альвеолярних макрофагів свині (АМС), клітин РК-15, зародків курей, качок, а також для курчат і поросят неонатального віку. Результати свідчать, що водний розчин «Аміксину» у діапазоні концентрацій від 0,1 до 0,5 мг/мл не проявляє ознак токсичності в жодній з випробуваних біологічних систем.

**Таблиця 2** – Результати вивчення токсичної дії «Аміксину» *in vitro*, *in ovum* та *in vivo*

Концентрація «Аміксину» (мг/мл)	Ознаки токсичного ураження біологічних систем після одноразового введення «Аміксину»					
	In vitro		In ovum		In vivo	
	Культура клітин РК-15	Культура АМС	Зародки курей	Зародки качок	Курчата 7-добові	Поросята 3-добові
0,1	0000	0000	0000	0000	-	-
0,5	0000	0000	0000	0000	-	-
1,0	####	0000	##00	0000	-	-
5,0	####	##00	##00	0000	-	-
10,0	####	####	####	#000	-	-
70,0	-	-	-	-	0000	-
140,0	-	-	-	-	0000	-
280,0	-	-	-	-	0000	-
560,0	-	-	-	-	#000	0000

**Примітка:** # – ушкодження біологічної системи (дегенерація культури клітин в пробірці, завмирання ембріону, захворювання курчат і поросят)  
0 – нормальний розвиток; «-» не досліджували

У концентраціях 1,0 мг/мл і вище розчин препарату викликав упродовж 48 годин дегенерацію культури клітин РК-15 і спричиняв завмирання частини оброблених ним зародків курей (але не качок). Разове пероральне введення препарату неонатальним тваринам навіть у максимальній з випробуваних концентрацій (560 мг/мл – розчин з вмістом ДМСО) не супроводжувалося негативними для їхнього розвитку наслідками: лише одне з чотирьох оброблених у цій дозі курчат захворіло (але не загинуло) з ознаками отруєння – пригнічення, відмова від корму тощо. Слід зазначити, що у ембріонів курей (n=12 з 20) і качок (n=19 з 20) після обробки препаратом, у жодному випадку не було виявлено ознак тератогенної дії препарату – усі пташенята у наступні 3 тижні після народження (термін спостереження) не мали відхилень у розвитку.

Виходячи з результатів визначення токсичності препарату, віростатичну дію «Аміксину» вивчали у концентраціях 0,125–1,5 мг/мл (таблиця 3).

**Таблиця 3** – Результати вивчення віростатичної дії «Аміксину» на віруси хвороби Ауескі (ВХА), цирко- (ЦВІС) і парвовірусної інфекції свиней (ПВІС), репродуктивно-респіраторного синдрому (РРСС), грипу птиці (ГП) й свиней (ГС)

Концентрація «Аміксину» у суміші (мг/мл)	Тривалість (в годинах) повної затримки «Аміксином» розмноження <i>in ovum/in vivo</i> наступних вірусів <sup>1)</sup> :					
	ВХА	ЦВІС	ПВІС	РРСС	ГП	ГС
0	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
0,125	НЗ	24	24	48	НЗ	24
0,250	12	96	24	96	12	48
0,500	48	96	24	96	24	96
1,000	120	Д	Д	Д	24	96
1,500	120	Д	Д	Д	72	96

**Примітки:** <sup>1)</sup>позначення вірусів та їх дозування надано у таблиці 1; НЗ – немає затримки, тобто спостерігається розмноження вірусу в 4х чи менше ембріонах або пробірках; 12–96 – час (в годинах), впродовж якого вірус повністю інактивується (з моменту внесення «Аміксину» в біологічну систему; «Д» – дегенерація моношару через цитотоксичну дію препарату.

Встановлено, що вже у концентрації 0,125 мг/мл препарат блокує порівнянні з контролем (заражена культура клітин без оброблення препаратом «Аміксин»), репродукцію вірусів ЦВІС, ПВІС та грипу свиней на 24 години, а вірусу РРСС – на 48 годин, і не впливає на репродукцію вірусів хвороби Ауескі та високопатогенного грипу птиці. Починаючи з концентрації 0,25 мг/мл, препарат проявляє виразну віростатичну дію широкого спектру – репродукція всіх досліджуваних вірусів у відповідних біологічних системах *in vitro/in ovum* затримувалася на 12 годин і більше віруси. Слід зазначити, що така затримка збільшувалася прямо пропорційно збільшенню дози «Аміксину».

Отримані результати свідчать про виразну дозо-залежну віростатичну активність ветеринарного препарату «Аміксин» щодо актуальних для вітчизняного тваринництва збудників – вірусів ХА, ЦВІС, ПВІС, РРСС, грипу птиці та свиней. Ураховуючи отримані нами дані щодо віроцидної активності та літературні дані з інтерферогенної активності флуоренонів (тилорона й інших, [8-13]),

**Розділ 8. Ветеринарна фармакологія та токсикологія. Якість і безпечність продуктів тваринництва.  
Ветеринарно-санітарна експертиза. Екологічна та хімічна безпека**

то на високому рівні вірогідності можна припустити, що віростатичний ефект «Аміксину» *in vitro/in ovum* складається як з прямої (контактної) антитивірусної дії, так і з дії, опосередкованої через індукцію інтерферонів.

У трьох серіях бактеріологічних досліджень з клостридіями, пастерелами, стрептококами та стафілококами бактерицидної та бактериостатичної активності ветеринарного препарату «Аміксин» не виявлено.

На клінічній фазі досліджень, започаткованій ще у 2005 році 1 %-ним розчином препарату перорально обробили курей 3-місячного віку, заражених вірусом високопатогенного грипу птиці (n=5, доза вірусу 3,5 Іг ЕЛД<sub>50</sub>, обробка препаратом двічі на добу та три доби підряд у грудні м'язи в дозі 7 мг/кг маси тіла). Птиця, оброблена препаратом, упродовж 10 діб (термін спостереження) не проявляла клінічних ознак гострого захворювання. У той же час не оброблена (контрольна птиця, n=5) загинула з типовими ознаками грипу впродовж двох діб після зараження.

Керуючись чинною настановою виробника у фермерських господарствах Харківської області ветеринарний препарат «Аміксин» у 2005–2009 рр. застосовували у напрямках профілактики класичної чуми та бешихи свиней, вірусно-бактерійних пневмо-ентеритів поросят (рота- та ентеровірусні гастроентерити в асоціації з пастерельозною та/або колібактерійною інфекціями). В одному з таких господарств відлучених поросят одного з двох станків 5-разово обробили препаратом «Аміксин» (n= 37, доза 3 мг/кг, з питною водою) у сполученні з фторхінолоновим антибіотиком (у м'язи шиї згідно настанови виробника). Уже після другого випоювання «Аміксином» поросята почали видужувати. Через 3 тижні з початку обробки летальність у цьому станку становила 7 %, а захворюваність – 4 %. У той же час у другому станку, де поросят обробляли лише антибіотиком (n= 42, дозування та кратність згідно настанови виробника) ці показники становили 42 % та 80 %, відповідно. У іншому фермерському господарстві під час спалаху ротавірусного гастроентериту 3-разове випоювання препарату у двох станках дозволило повністю зберегти весь приплід і попередити клінічну маніфестацію хвороби (n=14); у той же час у 5 контрольних станках (n=38, без обробки «Аміксином») за той же період спостережень летальність серед поросят-сисунів становила 42 %, а захворюваність 50 %.

В іншому свиногосподарстві було сформовано 3 групи (по 10 голів у кожній) клінічно хворих 3,5-місячних поросят (PHIC за участі цирко- й парвовірусів, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus suis*, *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus*.) з ознаками респіраторного синдрому. Тваринам першої групи препарат «Аміксин» випоювали у дозі 40 мг/кг маси (перорально 3 рази з інтервалом у 5 діб) одночасно з антимікробним препаратом «Норотіл» (уводили в м'язи шиї у дозі 1 мл на 7,5 кг маси тіла, однократно). Поросяттям другої групи – застосовували тільки препарат «Аміксин» перорально в тих самих дозах. Третя група тварин – контрольна (інтактні тварини).

Результати обліковували за збереженістю свиногоголів'я та за титрами антитіл проти збудників зазначених бактерійних інфекцій (таблиця 4). З даних таблиці видно, що в групах піддослідних тварин реєструвалася позитивна динаміка приросту специфічних антитіл, на відміну від контролю. Рівень специфічних антитіл зростав майже в 2–3 рази до початкового в 1-й групі. У 2<sup>а</sup> дослідній групі тварин рівень антитіл також зростав, але не так різко, як у 1<sup>а</sup> дослідній групі, і був менше у середньому на 48 %.

Ці результати засвідчують, що препарат «Аміксин», який не має прямої антибактерійної активності, суттєво поліпшує стан імунної системи хворих поросят за рахунок пригнічення репродукції імуносупресорних вірусних агентів і прямої стимуляції імунної системи свині. Імунна система поросят, що відновилися під противірусною та стимулюючою дією ветеринарного препарату «Аміксин» у ензоотичному вогнищі PHIC, де антибіотикотерапія вже не давала бажаних результатів, легко «справилася» з такою, здавалось би, смертельно небезпечною мікрофлорою, як пастерели, актинобацили та стафілококи.

**Таблиця 4** – Рівень специфічних антитіл проти бактерійних антигенів до та після застосування «Аміксину»

Бактеріальні антигени	До введення		
	1 група	2 група	контроль
<i>Pasteurella multocida</i> №38	2,80±0,16	2,80±0,25	2,60±0,24
<i>Actinobacillus suis</i> №16	3,42±0,23	3,65±0,20	3,30±0,21
<i>Salmonella choleraesuis</i> № 14	3,11±0,10	3,20±0,21	3,90±0,23
<i>Staphylococcus aureus</i> №7	2,98±0,28	3,44±0,1	3,40 ±0,16
Після введення			
<i>Pasteurella multocida</i> №38	7,64±0,11	4,76±0,12	3,86±0,21
<i>Actinobacillus suis</i> №16	7,95±0,05	4,28±0,25	3,60±0,16
<i>Salmonella choleraesuis</i> № 14	8,80±0,08	5,87±0,29	3,20±0,08
<i>Staphylococcus aureus</i> №7	8,30±0,12	5,93±0,03	3,58±0,21

**Примітка:** \* – різниця значень показників крові дослідних тварин (1, 2 групи) вірогідна при \*p<0,001 відносно рівня значень відповідних показників у контролі (3 група)

Для оцінки рівня ад'ювантної дії ветеринарного препарату «Аміксин» на щеплене птахо і свиногоголів'я були зібрані дані обласних лабораторій щодо динаміки поствакцинального імунітету обробленого та не обробленого препаратом поголів'я у 5-и бройлерних птахогосподарствах та 3-х відгодівельних свиногосподарствах Харківської та Одеської областей. Встановлено, що з 7524 серологічних проб з птахогосподарств 4-разове та більше підвищення титрів відповідних поствакцинальних антитіл спостерігалось у 1530 з 3964 проб від курчат оброблених «Аміксином» і у 670 з 3560 від необроблених курчат. У той же час з 2640 серологічних проб зі свиногосподарств таке підвищення титрів відповідних поствакцинальних антитіл спостерігалось у 370 з 1150 проб від підсвинків, оброблених «Аміксином», і у 190 з 1490 від необроблених цим препаратом підсвинків. Математичний аналіз цих даних у форматі рішення матричних рівнянь за допомоги «n x n – таблиці» допомагає визначити на рівні вірогідності P<0,05 індекси впливу «Аміксину» на поствакцинальний процес у птахівництві та свинарстві. Результати математичної обробки (таблиця 5) виробничих даних показують, що обробка щепленого птахогоголів'я не менш як на 30 %, а свиногоголів'я – не менш як на 40 % підвищує здатність вакцинованих промислових популяцій птиці й свиней протистояти проти економічно небезпечних хвороб – Гамборо та Ньюкасла у птахівництві і класичної чуми та бешихи у свинарстві.

Таблиця 5 – Аналіз ад'ювантної дії «Аміксину» при щепленні птиці та свиней у промисловому тваринництві

Статус вакцинованих тварин (Е)	Титр антитіл $\geq 1:32$ (D+)	Титр антитіл $\leq 1:8$ (D-)	Разом	OR
<b>Результати застосування ветеринарного препарату «Аміксин» у птахівництві</b>				
Курчата, оброблені «Аміксином» (Е+)	1530	2434	3964	OR <sub>1</sub> =2.7
Курчата, не оброблені «Аміксином» (Е-)	670	2890	3560	
Разом	2200	5324	7524	
<b>Результати застосування ветеринарного препарату «Аміксин» у свинарстві</b>				
Підсвинки, оброблені «Аміксином», Е+	370	780	1150	OR <sub>2</sub> =3.2
Підсвинки, не оброблені «Аміксином», Е+	190	1300	1490	
Разом	560	2080	2640	

Отримані дані дають підстави розглядати ветеринарний препарат «Аміксин» як ефективний препарат супроводу вакцинопрофілактики у птахівництві та свинарстві.

Висновки. 1. Ветеринарний препарат «Аміксин» у концентраціях за діючою речовиною з 0,5 мг/мл і вище за 0,25–12 год. повністю інактивує віруси тварин різних таксономічних груп – віруси хвороби Ауескі та репродуктивно-респіраторного синдрому свиней, цирко- та парвовіруси свиней, високопатогенного грипу птиці та грипу свиней.

2. Проявляючи токсичність *in vitro* у концентраціях 1 мг/мл і вище, ветеринарний препарат «Аміксин» вже з концентрації 0,125 мл/мл і вище проявляє потужний та довготривалий віростатичний ефект щодо вірусів хвороби Ауескі та репродуктивно-респіраторного синдрому свиней, цирко- і парвовірусів свиней, збудників високопатогенного грипу птиці, грипу свиней. Препарат у дозах 560 мг і менше є нетоксичним для курчат і поросят.

3. Застосування ветеринарного препарату «Аміксин» одразу після щеплення птахо- та свинопоголів'я вірусвакцинами та живими проти бактерійними вакцинами дозволяє нівелювати їх імуносупресорну дію, підвищити рівень популяційного імунітету птиці на 30 %, а свиней – на 40 %.

4. Підвищення популяційного імунітету тварин при застосуванні ветеринарного препарату «Аміксин» відбувається за рахунок інактивації та пригнічення репродукції імуносупресорних вірусів (наприклад, цирко- та парвовірусів свиней, вірусів РРСС, ньюкаслської хвороби тощо) і, одночасно, нормалізації імунної системи тварин.

5. Зазначені властивості роблять препарат «Аміксин» засобом вибору для ліквідації вогнищ емерджентних інфекцій у свинарстві та птахівництві, які недостатньо регулюються відомими та традиційними засобами. Найбільш ефективними напрямками використання ветеринарного препарату «Аміксин» у птахівництві та свинарстві є лікувально-профілактична обробка репродуктивного поголів'я проти імуносупресорних вірусів широкого спектру, які пригнічують популяційний імунітет тварин.

#### Список літератури

1. Osweiler GD. Mycotoxins.[Text]. Contemporary issues of food animal health and productivity. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2000.-Vol.16(3).- P.511-30; 2. Van Oirschot JT. Vaccinology of classical swine fever: From lab to field. [Text]. Vet Microbiol.- 2003.- Vol.96.- P.367-384; 3. Rowland RR, Lunney J, Dekkers J. Control of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) through genetic improvements in disease resistance and tolerance. [Text]. Front Genet.- 2012.- Vol.14(3).- P.260. 4. Kattenbelt J.A. Analysis of Newcastle disease virus quasispecies and factors affecting the emergence of virulent virus. [Text]// Kattenbelt JA, Stevens MP, Selleck PW, Gould AR./ Arch. Virol.- 2010.- Vol. 155(10).- P.1607-15. 5. Prieto C. Temporal localization of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in reproductive tissues of experimentally infected boars. [Text] // Prieto C, Gargna C, Simarro I, Castro JM./ Theriogenology.- 2003.- Vol. 60(8).- P. 1505-14. 6. Бузун А.І. Методичні рекомендації щодо контролювання стійких форм РНІС / А.І. Бузун, О.В. Прохорятова, О.В. Кольчик// Затверджено ДКВМ України. – ННЦ «ІЕКВМ». – Харків. – 2011. – 32с; 7. <http://amixin.net>; 8. Ершов Ф. И. Амиксин. Применение в терапии при острых и хронических вирусных заболеваниях / Ершов Ф. И.// — М., 1998. — 20 с. 9. Демченко Е.В. Клиника и лечение хламидозного ларингита с применением амиксина [Text] / Демченко Е.В., Иванченко Г.Ф., Прозоровская К.Н.и др.// Вестник оториноларингологии. – 2000. – №5. – стр. 58-60; 10. Андронати С. А. Пероральный индуктор интерферона «амиксин» и его аналоги: Обзор литературы и собственные исследования / Андронати С. А. // Журнал академии медицинских наук Украины. — 1999. — № 1. — С. 53–66. 11. Ляхов С. А. Механизмы противовирусной активности амиксина (обзор литературы). 2. Противовирусная активность и влияние на некоторые биохимические процессы / Ляхов С. А., Литвинова Л. А. // Сучасні інфекції. — 2008. — № 2. — С. 112–116. 12. Аленов И. М. Влияние амиксина на интерферонный статус больных ХВРС / Аленов И. М., Турьянов М. Ж., Сапронов Г. В.// 7 Росс. конгресс «Человек и лекарства». — М., 2000. — С. 389. 13. Mayer G.D. Tilorone hydrochloride: mode of action / Mayer GD, Krueger RF.// Science.- 1970.- Vol.18;169(951).- P.1214–1215; 14. Methods of testing of disinfecting preparations for evaluation of their efficiency and safety, M, 1998; 15. Methodological recommendations for evaluation of virocidal activity of preparations N 1119-73 from 06.09.73 16. Сайт Центру Контролювання Хвороб США (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>)

#### VETERINARY AMIXINE AS BASIC MEDICINE FOR ANTIVIRAL DEFENCE IN AVIARY AND PIGGERY

**Stegniy B.T., Buzun A.I., Koltchic O.V., Prokhoryatova O.V., Stegnyy M.Yu., Zarembo O.V.**

National Scientific Centre "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine", Kharkiv

**Reder A.S., Kudrinsky S.V.**

JV "InterChem", Odessa

*Veterinary "Amixin" is kind of the medical "Amixin IC" (JV "InterChem", Odessa) which has been proved for prophylaxis and treatment of majority of viral diseases as well as at various infectious and noninfectious diseases, accompanied by immunodeficiency states in Ukraine and Russia. It's doses by active substance (2,7 bis[2 diethylamino]ethoxy]\_9 fluorenone dihydrochloride)  $\geq 0.5$  mg/ml after 0,25–12 hr. exposition has virocidal effect for pseudorabies virus (PRV), porcine reproductive-respiratory syndrome virus (PRRSV), porcine circovirus 2<sup>nd</sup> type virus (PCV-2), high pathogenic avian influenza and swine gripe viruses. Amixin toxic effect for cell cultures appearance on  $\geq 1$  mg/ml concentration levels, while strong virostatic effects for mentioned viruses was revealed on  $\geq 0,125$  mg/ml concentration levels. Field trials results clear proved that "Amixin" help to eliminate of immunosuppressive viruses (the PRV, PRRSV, PCV-2) from exposed herds and to normalize of general herd/flock resistance in aviary and piggery. Therefore veterinary "Amixin" is medicine of choose for counterstain to reproductive-neonatal infections emergence in aviary/piggery which is caused by immunosuppressive viruses' and multiresistance bacteria' consortia of birds and pigs.*