**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

**ФОТІНА ГАННА АНАТОЛІЇВНА**

УДК 619:616.98:578.27:636.2

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ТА КЛІНІЧНА ОЦІНКА ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СХЕМ РОТАЦІЇ В ПТАХІВНИЦТВІ**

**Том 1**

16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий консультант:  доктор ветеринарних наук, професор,  Березовський Андрій Володимирович |

Суми – 2015

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних скорочень……………………………………………….. | 8 |
| Вступ………………………………………………………………………… | 10 |
| РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ…………………………………………. | 19 |
| * 1. Світове і вітчизняне промислове птахівництво: основні тенденції розвитку………………………………………………………………   2. Поширення бактеріальних інфекцій птиці в птахівничих господарствах України………………………………………………..   3. Проблема резистентності мікроорганізмів до антибактеріальної   терапії.......................................................................................................   * 1. Використання імуномодуляторів та антистресів у птахівництві   1.4.1. Стреси у птиці: молекулярні механізми……………….  1.4.2. Профілактика стресів у птиці…………………………………  1.4.3. Використання імуномодуляторів у птахівництві……………  1.4.3.1. Імуномодулятори мікробного (бактеріального) походження………………………………………………………….  1.4.3.2. Імуномодулятори ендогенного походження………………  1.4.3.3. Імуномодулятори кістково-мозкового походження (мієлопептиди) ………………………………………………………  1.4.3.4. Індуктори інтерферонів………………………………...…..  1.4.3.5. Хімічно чисті та синтезовані імуномодулятори……..........  1.4.3.6. Клінічне застосування імуномодуляторів у птахівництві  1.5. Дезінфекційні засоби, які зареєстровані та застосовуються у птахівничих господарствах України………………………………………  1.6. Неспецифічна профілактика бактеріальних хвороб птиці - основа епізоотичного благополуччя птахогосподарств………………...…………..  1.6.1. Антибіотикопрофілактика бактеріальних хвороб птиці.  1.6.2. Механізми стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів………………………………………………………………………….  1.6.3. Раціональна антибактеріальна хіміопрофілактика в птахівництві……………………………………………………………………  1.6.4. Синергія та антагонізм ветеринарних препаратів………………  1.7. Заключення по огляду літератури та формулювання основних завдань | 19  24  32  36  36  39  44  47  49  51  56  56  59  60  62  63  65  66  77  78 |
| РОЗДІЛ 2 ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ…………………………………. | 80 |
| 2.1. Матеріали досліджень……………………………………………........... | 80 |
| 2.1.1. Методики першого напрямку досліджень…………………………  2.1.2. Методики другого напрямку досліджень…………………………..  2.1.3. Методики третього напрямку досліджень………………………….  2.1.4. Статистична обробка отриманих результатів…………………….. | 83  98  101  115 |
| 1. 2. Висновок до розділу 2 2. РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ   3.1 Перший напрямок. Створення та фармако-токсикологічна оцінка антимікробних препаратів з різних хімічних груп та формування потенціалу засобів для ротації ……………………………………………..  3.1.1. Створення та доклінічні випробування комплексного антибактеріального препарату "ТімТіл 250"  3.1.1.1. Розробка рецептури та технології виготовлення лікарської форми препарату "ТімТіл 250" ……………………………………………………  3.1.1.2. Обґрунтування оптимального співвідношення складових частин комплексного препарату "ТімТіл 250"…………………………………….  3.1.1.3. Фармакокінетика складових препарату "ТімТіл 250"  3.1.1.4. Визначення параметрів гострої токсичності препарату "ТімТіл  250" на білих мишах………………………………………………..  3.1.1.5. Визначення оптимальної терапевтичної дози препарату "ТімТіл  250" на білих мишах ……………………………………………..  3.1.1.6. Вивчення терапевтичної ефективності комплексного препарату "ТімТіл 250" в умовах виробництва ……………………………………….  3.1.2. Розробка та випробування комплексного антибактеріального препарату "Бровасептол-концентрат"………………………………..............  3.1.2.1. Обґрунтування оптимального співвідношення складових частин комплексного препарату "Бровасептол-концентрат" ………………………  3.1.2.2. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації та фармакологічних властивостей препарату "Бровасептол-концентрат"……  3.1.2.3. Визначення гострої токсичності препарату "Бровасептол- концентрат"………………………………………………  3.1.2.4. Визначення хронічної токсичності препарату "Бровасептол- концентрат"……………………………………………  3.1.2.5. Вивчення кумулятивних властивостей препарату "Бровасептол- концентрат"………………………………………  3.1.2.6. Вивчення ембріотоксичної та тератогенної дії препарату "Бровасептол-концентрат"……………………………………………………  3.1.2.7. Визначення індексу захисту препарату "Бровасептол- концентрат"…………………………………………………  3.1.2.8. Вивчення терапевтичної ефективності комплексного препарату "Бровасептол концентрат" в умовах виробництва ………………………..  3.1.3. Випробування антибактеріального препарату "Цефтіокур"…………  3.1.3.1. Фармако - токсикологічні дослідження препарат "Цефтіокур"…….  3.1.3.2. Доклінічні випробування з визначення *in vitro* антимікробної активності препарату "Цефтіокур"…………………………………………...  3.1.4. Визначення ефективності застосування препарату "ВетОкс-1000" з метою профілактики бактеріальних інфекцій птиці……………………...  3.1.5. Обґрунтування напрямків основних бактеріальних ризиків у промисловому птахівництві……………………………………………….  3.1.6. З**’**ясування чутливості бактеріальної флори птахогосподарств до активно діючих компонентів сучасних протимікробних засобів…………  3.1.7. Схеми засобів для ротації протимікробних препаратів у птахівництві та принципи її проведення ……………………………………  3.2. Другий напрямок. Створення та фармако-токсикологічна оцінка мийно-дезінфікуючого препарату "Бі-дезтм" та формування засобів для забезпечення схем ротації їх в системі профілактики бактеріальних інфекцій ………………………………………………………………………  3.2.1. Теоретичне обґрунтування складників нового дезінфекційного засобу з широким спектром дії …………………………………………  3.2.2. Визначення оптимальної бактерицидної концентрації препарату "Бі- дезтм" для ізолятів мікроорганізмів виділених із біоматеріалу від птиці та птахівничих об’єктів…………………………………….................  3.2.3. Визначення бактерицидного розведення та встановлення фенольного коефіцієнта препарату "Бі-дезтм"………………………………  3.2.4. Про визначення бактерицидних властивостей препарату "Бі-дезтм" і його дію на мікобактерії туберкульозу та атипові мікобактерії в експерименті…………………………………………………………..……..  3.2.5. Визначення параметрів токсичності дезінфектанту "Бі- дезтм"…………………………………………………………………….  3.2.6. Виробничі випробування препарату "Бі-дезтм" в умовах птахівничого господарства ………………………………………………….  3.2.7. Виробничі випробування препарату "Бі-дезтм" у господарствах по вирощуванню бройлерів……………………………………………………..  3.2.8. Схеми засобів для ротації дезінфектантів у птахівництві та принципи її проведення ……………………………………………………..  3.3. Третій напрямок. Створення та фармако-тосикологічна оцінка препарату "Авесстимтм", результати впровадження у виробництво і формування імуностимулюючих засобів для ротації їх в системі профілактики бактеріальних інфекцій  3.3.1. Загальна характеристика препарату "Авесстимтм"…………………..  3.3.2. Встановлення стабільності препарату "Авесстимтм" у процесі зберігання препарату  3.3.3.Фармакологічні дослідження препарату "Авесстим™"  3.3.4. Вивчення мутагенного впливу з прогнозом канцерогенності  3.3.5. Цитогенетична активність морфоліній 2-(5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату як складової "Авесстим™"…………………  3.3.6. Результати обліку генних мутацій мікроорганізмів у системі метаболічної активації (тест Еймса)…………………………………………  3.3.7. Визначення гострої токсичності препарату "Авесстим™"  3.3.8. Оцінка поведінкових реакцій дослідних тварин під впливом препарату "Авесстимтм" ………………………………………………….......  3.3.9. З’ясування термінів виведення залишків діючої речовини препарату "Авесстимтм" із м’язів та органів курчат ……………………  3.3.10. Визначення оптимальної дози препарату "Авесстимтм"…………..  3.3.11. Результати дослідження препарату "Авесстимтм" на гусях………...  3.3.12. Вплив препарату "Авесстимтм" і вітамінного препарату "Євітаселтм" на резистентність індиків ……………………………………  3.4. Дослідження відомих імуностимулюючих засобів для включення їх у схеми ротації ………………………………………………………..  3.4.1. Результати клінічних досліджень імуномоделюючої (антистресової) кормової добавки "Фід-Фуд Меджик Антістрес Мікс"……………………  3.4.2. Визначення ефективності кормової добавки "Мікростимулін" для захисту організму курчат від потенційних збудників бактеріальних інфекцій птиці…………………………………………………………………  3.4.3. Схеми засобів для ротації імуностимуляторів у птахівництві та принципи її проведення  3.5. Економічне обґрунтування перспективи застосування спроектованих препаратів у технологіях промислового птахівництва для зменшення імпортозалежності галузі  РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ, АНІЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ……………………………………………….  ВИСНОВКИ…………………………………………………………………...  ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………...  СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ………………...  ДОДАТКИ (другий том) | 115  117  117  117  117  123  134  138  153  155  161  161  167  170  183  188  190  197  200  201  201  206  216  227  238  247  249  249  253  259  265  267  281  284  286  288  288  292  293  296  297  298  299  303  310  319  329  341  346  346  362  367  368  372  391  396  398  464 |

**Перелік умовних скорочень**

EFSA – European Food Safety Authority

FАО – Food and Agriculture Organization

GHP – Good Hygiene Practice

GMP – Good Manufacturing Practice

QMRA – Quantitative microbial risk аssessment

spp. – supspecies (підвид)

WHO – World Health Organazation

Аг – антиген

АЗА – антиоксидантна загальна активність

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АРК – Автономна Республіка Крим

Ат – антитіло

АТСС – американська колекція типів культур

АФ – агрофірма

БАСК – бактерицидна активність сироватки крові

БХ – бульйон Хінтона

ВАТ –відкрите акціонерне товариство

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГКІ – гострі кишкові інфекції

ГПЛ – кількість гідроперекисів ліпідів

ДЛВМ – державна лабораторія ветеринарної медицини

ДНКІБШМ – Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів

ДР – діюча речовина

ЄС – Європейський Союз

ЗЕКА – залізо-еритрит кров'яний агар

ЗЗР – зона затримки росту

Ккум – коефіцієнт кумуляції

ІМ – імуномодулятор

КМАФАнМ – кількість мезофільних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів

КУО – колоніє утворююча одиниця

ЛАСК – лізоцимна активність сироватки крові

ЛД(DL) – летальна доза

ЛД50(DL50) – середньолетальна доза

МОС – мананолігосахариди

МКС – мозково-кіркове співвідношення

МПА – м'ясо-пептонний агар

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон

МППА – м'ясо-пептонний печінковий агар

МФП – морфофункціональний потенціал

НАССР – Hazard Analysis and Critical Control Points

НВФ – науково-виробнича фірма

ОД – одиниці дії

ПС – поживне середовище

РА – реакція аглютинації

рН – концентрація водневих іонів

СОТ – світова організація торгівлі

СТОВ – сільськогосподарське товариство з обмеженою відповідальністю

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ТУУ – технічні умови України

ФА – фагоцитарна активність

ФБР – фосфатно-буферий розчин

ФІ – фагоцитарний індекс

ФЧ – фагоцитарне число

ШКТ – шлунково-кишковий тракт**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини та ветеринарії [1, 2, 3, 4]. Виділяють наступні причини антибіотикорезистентності: загальнобіологічні – фармакологічні, соціальні, економічні, ветеринарні, медичні та біоетичні [5, 6, 7]. Виходів із ситуації, що склалася у зв’язку зі зростаючою стійкістю збудників інфекційних захворювань до антимікробних засобів, на даний момент є лише два: інтенсифікувати розробку і впровадження нових антимікробних препаратів або знаходити методи контролю розповсюдження резистентності мікроорганізмів до препаратів, що вже існують і використовуються. Сучасне птахівництво – високотехнологічна та економічно ефективна галузь сільського господарства, яка здатна за короткий термін забезпечити населення повноцінним білком тваринного походження. Основним напрямком вирішення цієї проблеми є забезпеченість населення продуктами харчування, а саме – виробництво м’яса та яєць [8, 9, 10, 11, 12].

Великих економічних збитків птахівничим господарствам завдають бактеріальні хвороби, що негативно позначається не тільки на епізоотичній ситуації, а й на економіці підприємства, тому що істотно підвищується загибель птиці при гострому або підгострому перебігу. При хронічних та уповільнених хворобах бактеріальної етіології відзначають підвищену чутливість до стресів, погіршення несучості і виведення курчат, зніження біологічної якості ембріонів, поствакцинального противірусного імунітету, погану конверсію корму, особливо це проявляється при наявності в стаді мікоплазми. Значне поширення в зовнішньому середовищі умовно-патогенної мікрофлори, її циркуляція і рециркуляція серед поголів'я птиці є однією із особливостей бактеріальних хвороб на сучасному етапі [13, 14, 15]. Як правило, у цій ситуації специфічними заходами профілактики виступають антибактеріальні препарати, при використанні яких пригнічується не лише патогенна, а й корисна мікрофлора кишечника, що веде до появи антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Крім того, антибіотики, накопичуючись у органах і тканинах тварин та птиці, становлять значну небезпеку для здоров’я людей, оскільки відмічається перехресна резистентність бактерій до медикаментозних препаратів [16, 17, 18, 19, 20, 21]. В умовах переходу до ринкових відносин з країнами ЄС продукція, яка виробляється в Україні, не повинна містити антибіотиків, а при вирощуванні і утриманні птиці дозволяється використовувати препарати, які б не мали негативної дії на організм людини і були безпечними та корисними для самої птиці. Тривале і безсистемне застосування антибіотиків, сульфаніламідів, нітрофуранів та інших препаратів [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29] призвело до зниження ефективності цих антимікробних засобів через формування стійкості до них у патогенних мікроорганізмів, що визначає потребу ветеринарії в нових дієвих препаратах. Запобігання розвитку стійкості патогенної мікрофлори до лікарських засобів, небажаних побічних ефектів, зменшення курсової дози визначають ефективність і економічність комплексних хіміотерапевтичних препаратів при профілактиці та лікуванні самостійних і змішаних бактеріальних хвороб птиці. Однією з провідних проблем сучасної ветеринарії є розробка ефективних антибактеріальних засобів, пошук яких ведеться серед синтезованих і біологічно активних природних речовин [30, 31, 32, 33, 34, 35]. За експериментальними дослідженнями встановлено, що ефективною є ротація антибактеріальних препаратів, яка знижує частоту виникнення інфекцій, спричинених як резистентними, так і чутливими збудниками в умовах виробництва. Ротація базується на тимчасовому вилученні окремого антибактеріального засобу з ветеринарної практики з наступним його використанням і дозволяє стримувати антибіотикорезистентність на виробництві завдяки зниженню ймовірності появи резистентних клонів. При цьому антибактеріальні препарати для заміни повинні бути з іншої групи і долати попередній механізм резистентності. Однак питання про тривалість циклів ротації залишається спірним. Для його вирішення треба чітко встановити, з якою швидкістю формується і поширюється стійкість до різних антибактеріальних препаратів [36, 37, 38, 39, 40].

У зв′язку з цим ефективним є створення нових антибактеріальних засобів та розробка схем ротації їх в умовах господарств. У напруженій епізоотичній ситуації, крім застосування антибактеріальних препаратів ефективним є застосування дезінфектантів, які теж необхідно чередувати з метою запобігання резистентності [41, 42, 43, 44, 45]. Профілактика бактеріальних інфекцій птиці неефективна без застосування імуномодуляторів та антистресів, які теж необхідно ввести в схему профілактики на основі ротації хіміотерапевтичних засобів [46, 47, 48, 49, 50, 51].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Представлена наукова робота є складовою частиною ряду експериментальних досліджень кафедри ветеринарно-санітарної експертизи, мікробіології, зоогігієни та якості і безпеки продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету, а саме: № ДР 0108U010978 "Вивчити розповсюдження потенційно небезпечних для людини інфекційних хвороб тварин у Північно-Східній Україні та розробити вдосконалені методи їх діагностики, профілактики та лікування" (2008 – 2013 рр.); № ДР 0109U008171 "Оцінка ефективності застосування сучасних антисептиків та дезінфектантів для отримання екологічно-чистої та якісної продукції тваринного походження" (2009 – 2014 рр.).

**Мета і задачі досліджень.** Мета досліджень – створення та фармако-токсикологічна оцінка хіміотерапевтичних засобів для забезпечення схем ротації вітчизняних препаратів для профілактики бактеріальних інфекцій птиці.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити такі завдання:

* для удосконалення схем ротації оптимальною кількістю антибактеріальних засобів створити два комплексних хіміотерапевтичних препарати на основі діючих речовин з різних хімічних груп, а саме "ТімТіл 250" та "Бровасептол-концентрат", провести фармако-токсикологічну оцінку та обґрунтувати застосування їх у технології вирощування птиці;

**–** провести фармако-токсикологічну оцінку препарату "Цефтіокур", обґрунтувати доцільність застосуванняйого в системі ротації за профілактики бактеріальних інфекцій молодняку птиці;

**–** встановити рівень чутливості бактеріальної мікрофлори до водних розчинів препарату "ВетОкс-1000" та визначити ймовірну ефективність їх застосування для профілактики бактеріальних інфекцій птиці;

**–** оцінити рівень чутливості бактеріальної мікрофлори, яка циркулює в птахівничих господарствах, при різних технологіях ведення галузі, до основних діючих компонентів антибактеріальних препаратів;

**–** обґрунтувати рецептуру, провести фармако-токсикологічну оцінку, встановити ефективність нового дезінфектанту "Бі-дезтм" та довести доцільність його застосування в птахівничих господарствах різного технологічного спрямування;

**–** розробити та провести фармако-токсикологічну оцінку препарату "Авесстимтм" на основі похідних триазолу, що активізує імунну систему організму птиці та забезпечує антистресову дію;

**–** визначити вплив препарату "Авесстимтм", в комплексі з препаратом «Євітселтм», на фізіологічний статус організму та загальну резистентність птиці;

**–** провести клінічні дослідження імуномоделюючої (антистресової) кормової добавки "Фід-Фуд Меджик Антистрес Мікс";

**–** визначити ефективність нової кормової добавки "Мікростимулін", виготовленої на основі нанотехнологій у комплексі профілактики бактеріальних інфекцій птиці;

**–** економічно обґрунтувати перспективи застосування досліджених засобів у технологіях промислового птахівництва для зменшення імпортозалежності галузі.

*Об’єкт дослідження –* антибактеріальні засоби "ТімТіл 250", "Цефтіокур", "Бровасептол-концентрат", "ВетОкс-1000", асоційовані бактеріози, дезінфектант "Бі-дезтм", імуномодулятор "Авесстимтм", антистресовий препарат "Фід-Фуд Меджик Антистрес Мікс", кормова добавка "Мікростимулін".

*Предмет дослідження* **–** фармакологічні та токсикологічні властивості лікарських засобів, дезінфектантів та імуномодуляторів, епізоотичні дані, ізоляти патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, схеми ротації хіміотерапевтичних засобів.

**Методи дослідження:**фармакологічні (фармакокінетіка), токсикологічні (гостра та хронічна токсичність, кумуляція), епізоотологічні (моніторинг епізоотичної ситуації), клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд), біохімічні (гематологічні, клінічний аналіз сечі, амінокислотний склад), імунологічні (вміст імуноглобулінів), мікробіологічні (мікроскопічні, біологічні), статистичні (обробка результатів досліджень).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в Україні опрацьовано схеми ротації антимікробних, імуномоделюючих та дезінфікуючих засобів. Вивчено поширення бактеріозів птиці залежно від регіонів, визначено видовий спектр асоціативних мікроорганізмів у господарствах різного технологічного напряму. Розроблено та впроваджено у виробництво препарат "Авесстимтм" на основі АДР морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо] ацетат. Доведено його ефективність як імуномодулятора при бактеріальних захворюваннях птиці. Обґрунтовано застосування антистресу "Фід-Фуд Меджик Антистрес Мікс" з метою імуномоделюючої дії на організм птиці. Доведено доцільність застосування в системі ротації імуномодуляторів препарату "Мікростимулін", розробленого на основі нанотехнологій. Уперше обґрунтовано застосування екологічно безпечного препарату "ВетОкс-1000" як детоксикаційну терапію при ендотоксикозах та ентеротоксикозах, спричинених бактеріальною мікрофлорою. Доведено високуйого ефективність, порівняно з традиційними методами терапії. Розроблено для вітчизняного ринку рецептуру нових ветеринарних препаратів широкого спектра протимікробної дії: "ТімТіл 250", "Бровасептол-концентрат" з високим ступенем їх екологічної безпечності та дезінфектанту "Бі-дезтм". У ході доклінічних і клінічних досліджень визначено фармакодинаміку запропонованих препаратів, встановлено параметри їх токсичності у гострих і хронічних дослідах на лабораторних тваринах. Визначено їх кумуляцію в організмі лабораторних тварин. Встановлено динаміку змін величин коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гематологічних і біохімічних показників крові у лабораторних щурів за умов виконання хронічних токсикологічних досліджень. Запропоновано систему профілактичних заходів за асоційованих бактеріозів птиці з використанням нових антибактеріальних препаратів: "ТімТіл 250", "Бровасептол-концентрат", "Цефтіокур", дезінфектанту "Бі-дезтм" та імуномодулятора "Авесстимтм" в комплексі з вітамінним препаратом «Євітселтм», а також антистресу "Фід-Фуд Меджик Антистрес Мікс".

Наукова новизна засвідчена шістьма патентами України на корисну модель, а саме: № 58649 Спосіб отримання екологічно чистої продукції птахівництва № u201008939; заявл. 19.07.10; опубл. 26.04.11, Бюл. №  8; № 63348 Спосіб детоксикаційної терапії при ендотоксикозах, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою № u201102016; заявл. 21.02.11; опубл. 10.10.11, Бюл. № 19;  № 65592 Спосіб лікування тварин при асоціативних бактеріозах № u201106154; заявл. 17.05.11; опубл. 12.12.11, Бюл. № 23;№ 79257 Препарат ветеринарний "ТімТіл" № u201301154; заявл. 30.01.13; опубл. 10.04.13, Бюл. № 7; № 85362 Препарат ветеринарний "Бі-дез" № u201310711; заявл. 05.09.13; опубл. 11.1.13, Бюл. № 21; Препарат ветеринарний "Бровасептол-концентрат"; заявл. 21.03.14; номер заявки u201402839.

Результати наукових досліджень дисертації були відзначені бронзовою медаллю Міністерства аграрної політики та продовольства України за кращу наукову розробку на ювілейній XX Міжнародній виставці-ярмарку «Агро-2008», а наукова розробка "Розробка та впровадження екологічно безпечного вітчизняного дезінфектанту" здобула премію Президента України для молодих вчених 2010 року.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі проведених досліджень розроблено настанови (листівки-вкладки) щодо використання та іншу нормативно-технічну документацію для реєстраційних досьє, на основі яких проведено офіційну реєстрацію та впроваджено до серійного виробництва в НФВ "Бровафарма" хіміотерапевтичні препарати: "Бровасептол-концентрат" (РП № АВ-00945-01-10); "ТімТіл 250" (РП № АВ-03229-01-12); "Цефтіокур" (РП № АВ-04817-01-13); "Авесстимтм" (РП № АВ-05365-01-14) та мийно-дезінфікуючий засіб   
"Бі-дез" (РП № АВ-04933-03-13). З освоєнням їх з’явилась можливість формувати ротаційні схеми протимікробних засобів для птахівництва на основі препаратів вітчизняного виробництва. Препарати мають експортний потенціал, нині всі вони експортуються до шести країн світу.

Основні положення дисертаційної роботи ввійшли до двох навчальних посібників: "Современные химико-терапевтические средства в технологии птицеводства". – К.: ДИА, 2010. – 72 с.; "Хвороби птиці". – К.: ДІА, 2012. – 328 с. та семи методичних рекомендацій, затверджених Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України з тематики: "Безпека продуктів тваринництва", 2010 – 18 с.; "Проведення мікробіологічного контролю виводу та вирощування курчат", 2010 – 12 с.; "Обґрунтування та особливості використання комплексних антибактеріальних препаратів у технологіях промислового птахівництва", 2011 – 22 с.; "Методичні вказівки з ветеринарно-санітарного контролю м’яса птиці та яйцепродуктів на наявність збудників зоонозів (Campylobacter, E. coli O157, Enterobacteriacae, Listeria, Salmonella, Pseudomonas, Yersinia) ", 2011 – 23 с.; "Використання препарату "Авесстимтм" в птахівництві", 2012 – 8 с.; "Застосування новітніх дезінфектантів в системі державного ветеринарного контролю та нагляду", 2014 – 64 с.; "Тестування, фармакокорекція та профілактика стресів у промисловому птахівництві", 2014 – 17 с.

Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів за бактеріальних захворювань птиці з використанням ротації антибактеріальних, імуномоделюючих та дезінфекційних засобів, впроваджений у багатьох птахівничих господарствах Чернігівської, Сумської, Харківської, Полтавської та Київської областей.

Результати досліджень використовують у навчальному процесі та науково-дослідній роботі студентів освітньо-кваліфікаційних рівнів "Бакалавр" і "Магістр" за спеціальністю "Ветеринарна медицина" факультетів ветеринарної медицини вищих навчальних закладів України (додаток С).

**Особистий внесок здобувача**. Автором особисто обґрунтовано наукову концепцію дисертаційної роботи, сформульовано мету роботи та науковий напрям досліджень, проведено пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації, виконано весь обсяг експериментальних досліджень. Інтерпретацію отриманих результатів, оформлення висновків і практичних рекомендацій виконано автором за участю наукового консультанта. Частину робіт виконано сумісно з науковцями факультету ветеринарної медицини Сумського НАУ та НВФ "Бровафарма", які є співавторами відповідних публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: науково-практичних конференціях викладачів, аспірантів і студентів Сумського НАУ (Суми, 2009–2014 рр.); Міжнародних науково-практичних конференціях: Сумського НАУ "Аграрний форум" (Суми, 2008–2012 рр.); "Моніторинг, прогнозування, діагностика та профілактика інфекційних хвороб тварин із використанням сучасних методів епізоотології, молекулярної біології та біотехнології" (Феодосія, 2009 р.); "Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва" (Львів, 2009 р.); "Проблеми, новітні здобутки та перспективи розвитку епізоотології" (Харків, 2009 р.); "Епізоотологічний моніторинг та системи ліквідації хвороб тварин", (Рівне, 2010 р.); "Сучасні системи біобезпеки та біозахисту у ветеринарній медицині" (Феодосія, 2010 р.); "Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини" (Львів, 2010 р.); "Проблеми освіти, науки і впроваджень у ветеринарній медицині України та шляхи їх вирішення на сучасному етапі" (Київ, 2010 р.); "Актуальні аспекти розробки, виготовлення, контролю якості та застосування ветеринарних імунобіологічних препаратів на основі сучасних біотехнологій" (Алушта, 2011 р.); "Новітні досягнення та перспективи аграрної науки, освіти та практики" (Харків, 2011 р.); "Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування" (Львів, 2011 р.); "Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения" (Бєлгород, 2011 р.); "Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті" (Біла Церква, 2011 р.); "Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва" (Львів, 2011 р.); "Современные проблемы ветеринарной медицины и зоотехнии" (Вітебськ, 2011 р.); "Агропромышленный комплекс: контуры будущего" (Курськ, 2011 р.); "Veterinary problem sofcentral Asia – food security: The use of modern waysof diagnostics and prophylaxis of infecti ous diseases of animals" (Душанбе, 2011 р.); "Научное обеспечение агропромышленного производства" (Курськ, 2012 р.); "Актуальні проблеми інфекційної патології тварин" (Біла Церква, 2012 р.); "Инновации в ветеринарной медицине, биологии, зоотехнии" (Вітебськ, 2012 р.); "Сучасні екологічні аспекти ветеринарної медицини" (Житомир, 2012 р.); "Розвиток досліджень і впроваджень у ветеринарній патології" (Київ, 2012 р.); "Актуальні проблеми ветеринарної медицини в Україні" (Полтава, 2012 р.); "Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування" (Львів, 2013 р.); "Мікробіологія в сучасному сільськогосподарському виробництві" (Чернігів, 2013 р.); Украинской конференции по птицеводству с международным участием (Алушта, 2013 р.); Украинской конференции по инкубации яиц сельскохозяйственной птицы "Инновационные и современные подходы к технологии инкубации яиц сельскохозяйственной птицы" (Харків, 2013 р.); "Актуальні проблеми сучасної ветеринарної медицини" (Одеса, 2013 р.); "Проблеми, новітні здобутки та перспективи розвитку ветеринарно-санітарної експертизи і судової ветеринарної медицини" (Харків, 2014 р.); "Актуальні проблеми сучасної біології тваринництва та ветеринарної медицини" (Львів, 2014 р.); "Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва" (Львів, 2014 р.).

**ВИСНОВКИ**

У  дисертаційній роботі науково-теоретичне обґрунтована доцільність розробки вітчизняних препаратів неспецифічної профілактики бактеріозів птиці. Проведена фармако-токсикологічна оцінка створених антимікробних, дезінфікуючих та імуномоделюючих засобів, розроблені технічні умови по їх використанню. Експериментально-теоретично розроблені та наведені схеми ротації досліджених засобів за умови з’ясування чутливості ізольованих, потенційних збудників бактеріальних інфекцій птиці. Економічно аргументовано перспективу застосування сконструйованих препаратів у технологіях промислового птахівництва для скорочення імпортозалежності галузі.

1. Створено новий антимікробний препарат "ТімТіл 250" на основі комбінації двох антибіотиків: тіамулін гідроген фумарату та тілозин тартрату, взятих в оригінальному співвідношенні 58 до 42%. Така комбінація діє синергічно та забезпечує широкий антимікробний спектр дії щодо збудників основних бактеріозів, мікоплазмозів, рикетсіозів, спірохетозів тощо. Встановлено, що за параметрами гострої токсичності і ступенем впливу на організм, "ТімТіл 250" належить до мало небезпечних речовин (IV клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). ДЛ50 для білих мишей, при введенні в шлунок становило понад 5000 мг / кг   
   м. т.
2. Використання препарату "ТімТіл 250" в умовах виробництва, порівняно з енрофлоксацином, забезпечувало підвищення збереженості птиці на 1,7 % за ешерихіозу, на 0,3 % – за сальмонельозу, а при асоційованого їх перебігу – на 3,4 %.
3. Створено новий антимікробний препарат "Бровасептол-концентрат" на основі комбінації натрієвих солей двох сульфаніламідів (сульфадіазину й сульфадиметоксину) та триметоприму, взятих у співвідношенні 2:2:1. Така комбінація діє синергічно та забезпечує широкий спектр антимікробної дії щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій та ряду видів найпростіших. За параметрами гострої токсичності і ступенем впливу на організм "Бровасептол-концентрат" належить до мало небезпечних речовин (IV клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). При підшкірному введенні білим мишам щоденно, 14 діб поспіль, у терапевтичній дозі та 1/50 DL50, препарат не спричиняв суттєвих змін загального стану, маси тіла, морфологічних та біохімічних показників крові. Коефіцієнт кумуляції препарату "Бровасептол-концентрат**"** становив 5,6. Індекс захисту у дозах 0,05 та 0,1 см3/кг маси тварин, при лікуванні білих мишей, заражених культурами *S.* *pullorum, S. aureus, P. vulgaris, E. coli, Y.enterocolitica, C. perfringens,* був у межах 70-100 %, що вказувало на його високу терапевтичну ефективність.
4. Доведено доцільність використання антимікробного препарату "Цефтіокур" з метою профілактики бактеріальних інфекцій птиці. Встановлено, щомінімальна інгібуюча концентрація АДР (цефтіофура гідрохлориду) до *S. aureus, S. fecalis, S. pullorum, S. typhimurium, S. enteritidis, Е. coli, P. vulgaris, P. mirabilis,* *P. aeruginosa, K. pneumoniae, C. perfringens, Y. еnterocolitica, C. jejuni, C. diversus, E. agglomerans* при кратності розведення 1:10 склала 0, 049 мкг/см3. "Цефтіокур" за параметрами гострої токсичності належить до малонебезпечних речовин (IV клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). Для білих мишей ДЛ50 становить 34628 мг/кг, не володіє кумулятивними властивостями (Ккум – 2,36) та має велику терапевтичну широту (терапевтичний індекс = 128,5).
5. Доведено, що при експериментальному ешерихіозі і сальмонельозі курчат застосування препарату "Цефтіокур" забезпечило високу збереженість птиці, яка на 2,5 - 4,5 % перевищувала ефективність препаратів порівняння (доксициклін і енрофлоксацин), що сприяє зменшенню загибелі курчат в 1,5 - 3,5 раза.
6. Водні розчини препарату "ВетОкс-1000" діють бактерицидно щодо всього ізольованого спектра мікрофлори. Застосування їх для санації повітряного середовища забезпечувало зниження рівня загальної бактеріальної забрудненості в 1,5 раза, а санація інкубаційних яєць сприяла зростанню виведення та виводимості курчат на 1,4 - 3,0 % та 2,2 - 3,1 % відповідно. При токсикоінфекції курчат ешерихіозного походження, додавання препарату "ВетОкс-1000" до питної води забезпечувало підвищення збереженості молодняку на 1,4%.
7. Мікробіологічний моніторинг ряду птахівничих господарств України свідчить, що збудники хвороб бактеріальної етіології широко розповсюдженні. Поміж ізольованої мікрофлори найбільшу кількість становили ешерихії (62,3 %) та кокова мікрофлора (24,2 %). Сальмонели різних серологічних груп становили 3,6 %. Решту (9,9 %) становили ізольовані культури протею, синьогнійної палички, клебсієл, ієрсиній, кампілобактерій, ентеробактерій, цитробактерій та клостридій. Це вказує на необхідність систематичного контролю за наявністю збудників бактеріальних інфекцій на всіх критичних точках виробництва продукції птахівництва.
8. Поміж тест-культур мікроорганізмів і ізолятів, які були виділені від хворої птиці та з об’єктів птахівництва, виявили відмінності в їх чутливості до протимікробних засобів з числа АДР хіміотерапевтичних засобів, офіційно зареєстрованих у нашій країні. Бактерицидну активність щодо ізольованих культур виявили: апраміцин, енрофлоксацин, колістин, поліміксин, триметоприм, тілазин, тіамулін, сульфадіазин. *P. aeruginosa* була високочутлива до апраміцину, тілозину та поліміксину. Польові ізоляти *S. aureus*, *S. pullorum*, *C. jejuni*, *E. coli О2* виявляли вибіркову чутливість лише до антибіотиків з класу хінолонів та цефалоспоринів третього покоління.
9. Створено дезінфектант **"**Бі-дезтм" на основі оригінальної комбінації двох АДР (ПГМГ-гідрохлорид та додецил діпропілен триамін), які разом з допоміжними компонентами забезпечують: бактерицидну і спороцидну дію на грампозитивні і грамнегативні бактерії; туберкулоцидну – на *M. bovis, M. аvium, M. fortuitum*, фунгіцидну – на гриби (*Aspergillus spp*.); а також високий мийний ефект та дезодоруючу здатність. За ступенем впливу на організм дезінфектант належить до мало небезпечних речовин (IV клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76), для білих мишей ЛД50 при введенні в шлунок > 5000 мг/кг. Дезінфектант, в рекомендованих робочих концентраціях, не чинить подразнюючої та алергічної дії, не токсичний, без гострого запаху, не викликає корозії металевих предметів, не руйнує вироби з гуми, пластмас і тканин. Безпечність використання розчинів 2 % концентрації дезінфектанту **"**Бі-дезтм"у присутності птиці доведена за гематологічними та біохімічними показниками. При цьому маса тіла та збереженість дослідних бройлерів перевищувала аналогічні показники у контролі на 2,4 та 4,5 % відповідно.
10. Створено новий імуномодулятор "Авесстимтм" на основі морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо] ацетату, що належить до похідних триазолу. Він виявляє комбіновану дію на організм птиці шляхом активізації біохімічних процесів у клітинах, антиоксидантного впливу, нормалізації обміну речовин, протизапальної, гепатопротекторної та детоксикантної активності. Визначено оптимальноефективну дозу препарату "Авесстимтм", що для курчат становить 5 мг/ кг маси тіла та запропоновано схему застосування даного засобу шляхом випоювання з питною водою. За параметрами гострої токсичності ( ЛД 505733 мг/кг) і ступенем впливу на організм препарат належить до мало небезпечних речовин (IV клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76).
11. Доведено, що запропонована доза й схема застосування "Авесстимутм" у дослідних курчат стимулює розвиток імунокомпетентних органів, підвищуючи відносну масу тимуса на 0,14 - 0,17 %, фабрицієвої сумки **–** на 0,05 - 0,07 %. Під його впливом, порівняно з контролем, у сироватці крові вірогідно підвищується кількість загального білка (на 22 %), альбумінів (на 14 %), γ - глобулінів (на 35 %), бактерицидна активність (на 13 %); зростає кількість еритроцитів – на 38 %; гемоглобіну – на 17 %; В-лімфоцитів – на 29 %. Відсоток імунної птиці підвищується на 4 %, збереженість - на 1,2 % та отримання однорідності ділової молодки - на 1,3%.
12. Препарат "Авесстимтм" в комплексі з препаратом "Євітсел" позитивно впливає на фізіологічний статус організму м'ясних гусей. При цьому вірогідно збільшується кількість еритроцитів (15,9 %), вміст гемоглобіну (на 11,4 %), число лейкоцитів (на 7,3 %), рівень гематокриту (на 16,5 %), рівень загального білка (на 7,4 %), загальна антиоксидантна активність (на 9,1 %), бактерицидна активність (на 10,4 %), лизоцимна – (на 6,6 %). Абсолютний приріст маси тіла на 20,7 % вірогідно перевищував контроль.
13. Використання антистресової кормової добавки "Фід Фуд Меджик Антистрес Мікс" у раціонах бройлерів та молодняку яйценосної птиці забезпечувало зростання показників їх природної резистентності та підвищувало збереженість птиці дослідних груп на 4,5 %. Включення даної добавки до раціону курей-несучок сприяло збільшенню концентрації амінокислот у крові та кращому засвоєнню і використанню їх в обмінних процесах та утворенні яйця. Це забезпечувало в пік несучості додаткове зростання продуктивності у дослідних курей (на 7,0 - 8,5 %) порівняно з контролем.
14. Встановлено, що експериментальна мікроелементна кормова добавка "Мікростимулін" забезпечувала високу ефективність (100 %) при перебігу експериментального ешерихіозу та мікоплазмозу у курчат та значну профілактичну здатність (90 %) при попередньому (корекційному) застосуванні.
15. Створені комплексні антибактеріальні препарати "ТімТіл 250" і "Бровасептол-концентраттм", одноосновний антибіотик "Цефтіокур" та мийно-дезінфікуючий засіб "Бі-дезтм", за своїми фармако-токсикологічними параметрами відповідають кращим іноземним зразкам, які офіційно представлені на вітчизняному ринку. Водночас, порівнюючи вартість дози препарату "ТімТіл 250", рекомендованої птиці для випоювання із 1м3 води, подібними засобами іноземного виробництва, з’ясували, що ціни препаратів порівняння є вищими на 141,6-185,3 %. При цьому, брендові лікарські форми, що аналогічні препарату "Бровасептол-концентраттм", переважають його вартість в 3,2-3,7 раза. Ціна флакону препарату порівняння вища за аналогічну кількість "Цефтіокуру" на 156,4 %. Аналіз затрат для приготування робочих розчинів дезінфектантів відповідно до норм витрат на 1000 м2 площі пташника свідчать, що ціна іноземних засобів порівняння вища за вартість "Бі-дезутм" на 172,6-182 %. Така цінова відмінність дозволяє не лише здешевлювати  
     собівартість продукції птахівництва для вітчизняних виробників, а й конкурувати на міжнародних ринках.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. За результатами досліджень розроблено технічні умови, настанови із застосування та іншу нормативно-технічну документацію для реєстраційного досьє, що дало можливість отримати реєстраційні посвідчення на наступні препарати та розпочати їх серійне виробництво в НВФ "Бровафарма": "ТімТіл 250"; "Бровасептол-концентрат"; "Бі-дезтм"; "Авестимтм".

Названі розробки дозволили не лише створити ротаційні схеми для промислового птахівництва з вітчизняних засобів, а й становлять значний експортний потенціал і в даний час вже активно експортуються до 6 країн світу.

1. Для профілактики бактеріальних хвороб птиці з респіраторним комплексом, який обумовлено видами *S. aureus, S. pneumoniae, C. perfringens, E. coli, K.  pneumoniae, P. aeruginosa, P. mirabilis, P. vulgaris, S. enteritidis, M.  gallisepticum, P. multocida, A. fumigatus,* пропонуємо наступну схему ротації: "ТімТіл 250" – "Цефтіокур" – "Бі-септим".
2. Для профілактики бактеріальних хвороб при кишковому синдромі, який обумовлений *S. aureus, S. faecalis, C. fetus, C. jejuni, C. perfringens, E.  agglomerans, E. coli, P. aeruginosa, P. mirabilis, P. vulgaris, S. enteritidis, S. pullorum-gallinarum,* більш ефективною є ротація наступних препаратів - "Бровасептол-концентрат" –Бровафом-новий" – "ВетОкс 1000".
3. Для проведення дезінфекції в птахівничих господарствах пропонуємо наступну схему ротації дезінфіктантів: "Бровадез-плюстм" – "Бі-дезтм" – "Бровадез-20".
4. З метою підвищення природної резистентності птиці та підвищення ефективності профілактичних заходів при бактеріальних інфекціях птиці запропонована схема ротації імуномодуляторів: "Фід Фуд Меджик Антистрес Мікс" – "Мікростимулін" – "Авесстимтм".
5. Теоретичні дані роботи рекомендуємо використовувати для вивчення курсів "Ветеринарна фармакологія", "Ветеринарна мікробіологія" для студентів вищих навчальних закладів ветеринарного профілю різних рівнів акредитації.

**СПИСОК ВИКОРИСТАННОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Brown Е. Antibiotic cycling оr rotation, а systematic review of the evidence of efficacy / Е. Brown, D. Nathwanc // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 55  (1). – P. 6–9.
2. Борисенкова А. Н. Проблема бактериальных болезней птиц на современном этапе развития промышленного птицеводства / А. Н. Борисенкова // Болезни птиц в промышленном птицеводстве. Современное состояние и стратегия борьбы: науч.-практ. конф.СПб. – 2007. – С. 198–202.
3. Толстанов О. К. Пріоритетні завдання педіатричної освіти та науки в контексті реформування галузі охорони здоров'я // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 16. – С. 20–22.
4. Стегній Б. Т. Епізоотологічний моніторинг бактеріальних хвороб птиці в Україні / Б. Т. Стегній, К. В. Глєбова, Е. П. Петренчук, І. А. Бобровицька, О. В. Майборода // Ветеринарна медицина. – 2014. – Вип. 98. – С. 99–102.
5. Фотіна Т. І. Епізоотологічне та епідеміологічні значення харчових бактеріальних патогенів / Т. І. Фотіна, О. І. Касяненко, Г. А. Фотіна, Ю Є. Дворська // Наук.-техн. бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип. 15. – № 2-3. – С. 141–148.
6. Фещенко Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – 410 с.
7. Чекман I. С. Антибіотикорезистентність: погляд на проблему / I. С. Чекман // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – К., 2011. – № 1. – 260 с.
8. Коцюмбас І. Я. Стан антибіотикорезистентності мікроорганізмів – збудників бактеріальних захворювань молодняку великої рогатої худоби і свиней / І. Я. Коцюмбас, В. П. Музика, Т. І. Стецько // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2014. – Вип. 13. – С. 117–120.