

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РОМАЗАН ІРИНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 579.2:612.336:615.373:636.92

ДИСЕРТАЦІЯ
**МІКРОФЛОРА ТІЛА ТА ІМУНІТЕТ КРОЛІВ
ЗА АЕРОЗОЛЬНОЇ ДЕЗІНФЕКЦІЇ КРОЛЯТНИКІВ
ПРЕПАРАТОМ ІЗ ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНОМ**

21 – «Ветеринарія»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.В.Ромазан

Науковий керівник: Турко Ігор Богданович, кандидат біологічних наук,
доцент кафедри мікробіології та вірусології

Львів – 2025

АНОТАЦІЯ

Ромазан І. В. Мікрофлора тіла та імунітет кролів за аерозольної дезінфекції кролятників препаратом із полігексаметиленгуанідином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Кваліфікаційна наукова праця на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 – «Ветеринарія» за спеціальністю 211 – «Ветеринарна медицина». – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2025.

Дисертаційна робота присвячена вивченню мікрофлори тіла та імунітету кролів, а також об'єктів зовнішнього середовища за проведення аерозольної дезінфекції експериментальним деззасобом «РабітДез» у присутності кролів в приміщеннях для утримання тварин, обґрунтуванню складу та ефективності новоствореного дезінфектантата «РабітДез» на основі полігексаметиленгуанідину із використанням наноаквахелату Ag, Ge та димексиду з пролонгованою зависсю аерозолію та імуностимулюючою дією, а також розробці режиму його застосування.

Згідно моніторингу сучасної наукової літератури стосовно деззасобів та імуномодельюючих речовин проведено підбір препаратів, які увійшли у склад новоствореного дезінфектантата «РабітДез», а саме: полігексаметиленгуанідин гідрохлорид, диметилсульфоксид (димексид) та наноаквахелат (цитрати) Ag і Ge.

Встановлено, що 0,1 % розчин наноаквахелату Ag володіє вищою бактерицидною активністю стосовно тест-культур *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 (F-50) та *B. subtilis* ATCC 6633 в порівнянні з 10 % розчином колоїдного Ag. Саме тому, для подальших досліджень обрали наноаквахелат Ag.

Для розробки експериментального деззасобу «РабітДез» було проведено оцінку бактерицидних властивостей підібраних компонентів,

визначено ефективну концентрацію димексиду для забезпечення стійкості аерозолі, встановлено можливі дослідні композиції дезінфікуючого засобу та досліджено їх бактерицидні властивості, вивчено вплив пропонованої дослідної композиції дезасобу на мікроорганізми в біоплівковій та планктонних формах, визначено протеїновий індекс та фенольний коефіцієнт розроблюваного дезінфектанту, досліджено бактерицидні властивості нового біоциду «РабітДез» стосовно індикаторних мікроорганізмів, нанесених на тест-матеріали.

Визначенням мінімальної бактерицидної концентрації полігексаметиленгуанідину гідрохлориду стосовно тест-культур мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Candida albicans* ATCC 885-653 у суспензійному методі за інкубації протягом 24 годин було встановлено відсутність росту мікроорганізмів за концентрації 0,003125 %. А мінімальна бактерицидна концентрація наноаквахелату Ag у суспензійному методі за інкубації протягом 24 годин на дані тест-культури мікроорганізмів становила 0,0025 %.

З метою наближення до виробничих умов в плані часу застосування досліджували мінімальну бактерицидну активність полігексаметиленгуанідину та наноаквахелату Ag за 20 та 40 хв експозиції. За цих умов не спостерігалось росту *S. aureus* уже за концентрації полігексаметиленгуанідину 0,00625 % впродовж 20 хв та 0,003125 % впродовж 40 хв, *E. coli* – за концентрації відповідно 0,003125 % та 0,001562 %, а *C. albicans* незалежно від часового режиму за концентрації 0,00625 %. Бактерицидна дія наноаквахелату Ag стосовно *S. aureus* проявлялась за концентрації 0,005 % впродовж 20 хв та 0,0025 % впродовж 40 хв, *E. coli* за концентрації відповідно 0,0025 % та 0,00125 %, а *C. albicans* незалежно від експозиції часу за концентрації 0,0025 %.

Бактерицидна ефективність димексиду стосовно вказаних тест-культур досліджуваних мікроорганізмів спостерігали у значно вищій концентрації на

рівні 0,4 % стосовно *S. aureus* незалежно від часу дії, *E. coli* – за концентрації відповідно 0,3 % протягом 20 хв дії та 0,2 % протягом 40 хв дії, а *C. albicans* незалежно від експозиції часу за концентрації 0,3 %.

Стосовно стійкості холодного туману у приміщенні найкращим виявився 0,3 % розчину димексиду за параметрами видимого туману, який тримався 24 хв, а відчутного туману – 46 хв.

На підставі дослідження з визначення мінімальної бактерицидної дії компонентів та встановленого стабілізатора аерозолі нами було створено 4 дослідні композиції експериментального деззасобу «РабітДез», з яких оптимальну бактерицидну дію проявила композиція у складі: полігексаметиленгуанідин гідрохлорид – 20 %, димексид – 20 %, наноаквахелат Ag – 0,5 %, наноаквахелат Ge – 5 % і вода 54,5 % в робочому розведенні 2 %.

На підставі досліджень фенольного коефіцієнту та протеїнового індексу деззасобу «РабітДез» встановлено, що бактерицидна дія дослідного біоциду була сильнішою у порівнянні з фенолом на *S. aureus* і *C. albicans* у 128 раз, а на *E. coli* – у 192 рази, а за наявності протеїну бактерицидна дія деззасобу на тест-культури *S. aureus*, *E. coli* і *C. albicans* протягом експозиції 20 хв знижувалася у 2, 4 і 4 рази, а за 40 хв – у 4, 8 і 8 разів відповідно.

Мінімальна бактерицидна концентрація створеного деззасобу «РабітДез» в лабораторних умовах визначена на музейних штамах мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*, які були нанесені у вигляді суспензії на різні будівельні матеріали за 20 хв експозиції, становила від 0,0625 % до 0,125 %. Для знищення мікроорганізмів у біоплівках необхідно підвищувати концентрацію дослідного варіанту деззасобу до 2 % і забезпечувати експозицію протягом 40 хв.

Токсикологічні дослідження проводили на щурах лінії Вістар шляхом визначення гострої та хронічної токсичності експериментального деззасобу «РабітДез» і його робочого розчину в орієнтовному та розгорнутому досліді та середньої летальної дози (ЛД₅₀). ЛД₅₀ нативного деззасобу «РабітДез» за

внутрішньошлункового введення білим щурам становила 15 833,33 мг/кг маси тіла, а 2 % розчину була більшою за 5 000 мг/кг маси тіла.

На основі проведених досліджень встановлено, що згідно з системою GHS деззасіб «РабітДез» відноситься до 5 категорії – практично нетоксичні речовини, а згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 – до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

Під час виробничих випробувань проводились порівняльні дослідження дії біоциду «РабітДез» та прототипу «Зоодізін». Предметом досліджень були: змиви з шерсті та носових ходів тварин, змиви зі стін та вікон, підлоги кліток та годівниць у кролятнику.

Частота виявлення *Bacillus* spp. з шерсті кролів знизилася на 71,5 % при застосуванні деззасобу «РабітДез» та на 64,3 % при обробці деззасобом «Зоодізін», *Candida* spp. – на 66,6 % і 58,4 % відповідно. При цьому бактерії групи кишкової палички (БГКП) не ідентифікувалась. Кількість мікроорганізмів у змивах із шерсті кролів теж знизилася, а саме: *Bacillus* spp. – на 42,6 % при застосуванні деззасобу «РабітДез» та на 39,1 % за дії прототипу «Зоодізін», *Candida* spp. – на 46,4 % та на 40,6 %, МАФАНМ – на 57,0 % та 55,6 % відповідно. На БГКП обидва біоциди чинили 100 % бактерицидну дію.

Частота виділення *Staphylococcus* spp. із носових ходів зменшилася на 50,1 % за дії біоциду «РабітДез» та на 46,1 % за дії прототипу «Зоодізін», *Bacillus* spp. – на 80,8 % та на 76,9 %, *Candida* spp. – на 65,4 % та на 57,6 % відповідно. На БГКП обидва засоби чинили 100 % бактерицидну дію. Кількісно у змивах *Staphylococcus* spp. зменшилися за дії засобу «РабітДез» на 48,3 % та на 41,2 % за дії засобу «Зоодізін», *Bacillus* spp. – на 52,4 % та на 39,3 %, *Candida* spp. – на 58,3 % та 46,0 %, МАФАНМ – на 59,6 % та на – 53,1 %. БГКП не ідентифікувались.

Кількісний склад МАФАНМ, *Staphylococcus* spp. та *Candida* spp. у повітрі приміщення, де утримувалися кролі після застосування біоцидів «Зоодізін» та «РабітДез» зменшився на 99%.

Проведення аерозольної дезінфекції з біоцидами «Зоодізін» та «РабітДез» ефективно знезаражувало поверхні решітчастої підлоги кліток, стін, годівниць і вікон оскільки після змивів через 2 год від початку застосування препаратів на досліджуваних об'єктах виявлялось мезофільної мікробіоти не більше 10^1 КУО/см² площі.

Реагування клітинної ланки імунітету у кролів за умов застосуванням експериментального деззасобу «РабітДез» з імунопротективними компонентами (наноаквахематами Ge та Ag) проявлялось вірогідним в межах фізіологічних величин збільшенням кількості лімфоцитів на 16,2 % ($P < 0,01$), Т-лімфоцитів на 10,0 % ($P < 0,05$), В-лімфоцитів на 16,5 % ($P < 0,05$), Т-хелперів на 10,2 % ($P < 0,001$), 0-клітин на 14,1 % ($P < 0,01$), фагоцитарної активності на 12,1 % ($P < 0,05$), фагоцитарного індексу на 10,0 % ($P < 0,01$) і зменшенням кількості Т-супресорів на 12,7 % ($P < 0,01$).

Реагування гуморальної ланки імунітету за застосуванням експериментального деззасобу «РабітДез» з імунопротективними компонентами (наноаквахематами Ge та Ag) проявлялось вірогідним в межах фізіологічних величин зростанням рівня γ - і β -глобулінів відповідно на 13,6 % ($P < 0,01$) і 18,9 % ($P < 0,05$), загальної кількості імуноглобулінів на 11,0 % ($P < 0,05$), Ig G, M і A відповідно на 9,9 % ($P < 0,05$), 13,9 % ($P < 0,05$) і 13,7 % ($P < 0,05$) і відсутністю вірогідних змін у рівні ЦК і серомукоїдів. При цьому зростає в межах норми рівень БАСК і ЛАСК відповідно на 11,3 % ($P < 0,01$) і 12,4 % ($P < 0,05$).

За застосуванням 2 % розчину експериментального деззасобу «РабітДез» не встановлено статистично вірогідних відхилень вмісту глюкози, сечовини, креатиніну, лейкоцитів, а також активності лужної фосфатази (ЛФ), що вказує на відсутність негативного впливу на детоксикаційну функцію печінки та нирок кролів. Проте, встановлено зростання в межах норми кількості еритроцитів на 15,8 % ($P < 0,05$), вмісту гемоглобіну на 12,5 % ($P < 0,05$), загального протеїну на 14,0 % ($P < 0,01$) за рахунок альбумінів на 10,9 % ($P < 0,05$) та глобулінів на 19,2 % ($P < 0,05$), а

також підвищення активності АсАТ на 16,7 % ($P < 0,05$) і АлАТ на 14,1 % ($P < 0,05$), що вказує на покращення катаболічних процесів.

Після проведення аерозольної дезінфекції в присутності тварин експериментальним деззасобом «РабітДез» в умовах виробництва через 24 год не встановлено ознак його кумулювання в печінці, нирках та м'язах кролів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено комплексний деззасіб «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників у складі діючих речовин полігексаметиленгуанідину гідрохлорид, наноаквахелату (цитратів) Ag і Ge та димексиду з пролонгованою зависсю аерозолі та імуномодельною дією.

Встановлено бактерицидні властивості (стосовно планктонних та біоплівкових форм мікроорганізмів), як компонентів експериментального деззасобу полігексаметиленгуанідин-гідрохлориду, наноаквахелату (цитратів) Ag та димексиду, а також ролі димексиду в якості стабілізатора аерозолі, так і варіантів дослідних композицій розроблюваного біоциду, що дало змогу пропонувати оптимальний склад деззасобу «РабітДез».

За результатами дослідження токсичності, фенольного коефіцієнта, протеїнового індексу та впливу на музейні штами мікроорганізмів, нанесених на тест-матеріали, а також бактерицидного сануючого впливу на мікробіоту шкіри і верхніх дихальних шляхів та імуномодельного впливу на організм кролів встановлено можливість застосування деззасобу «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників за присутності кролів.

Теоретично обґрунтовано часовий та концентраційний режим застосування деззасобу, що містить біоцидну, пролонгуючу та імуномодельную складову.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати досліджень вказують на бактерицидну ефективність деззасобу «РабітДез» стосовно мікрофлори кролятників, сануючу – стосовно мікробіому шерсті та верхніх дихальних шляхів кролів та імуномодельную активність в їх

організмі, а також відсутність негативних проявів в т.ч. явища кумуляції в тканинах організму, що дає підстави рекомендувати його в якості ефективного дезінфектанта для аерозольної дезінфекції в присутності кролів.

На основі експериментальних досліджень розроблено Технічні умови Дезінфікуючий засіб «РабітДез» ТУ У 20.2-00492990-001:2025. Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.01.2025.

Наукова розробка впроваджена в кролегосподарстві ФОП Максимів Надія Михайлівна с. Загір'я Рогатинського району Івано-Франківського обл. з поголів'ям – 8 000 кролів Термонської білої породи.

Результати дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідницькій роботі студентів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Сумського національного аграрного університету, Подільського державного університету, Одеського державного аграрного університету, Полтавського державного аграрного університету.

Ключові слова: аерозольна дезінфекція, деззасіб «РабітДез», полігексаметиленгуанідин, наноаквахелат Ge і Ag, димексид, кролі, бактерицидна дія, *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., *Candida* spp., МАФАНМ, біоплівки, імунітет, гематологія, обмін речовин.

ANNOTATION

Romazan I. V. Body microflora and immunity of rabbits after aerosol disinfection of rabbit hutches with a polyhexamethyleneguanidine preparation. – Qualifying scientific work in the form of a manuscript

Qualification scientific work for the educational and scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 21 – “Veterinary Science” in the specialty 211 – “Veterinary Medicine”. – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, 2025.

The dissertation work is devoted to the study of the microflora of the body and immunity of rabbits, as well as objects of the external environment during aerosol disinfection with the experimental disinfectant "RabbitDez" in the presence of rabbits in animal housing, substantiation of the composition and effectiveness of the newly created disinfectant "RabbitDez" based on polyhexamethyleneguanidine using nanoaquachelates of Ag, Ge and dimexide with prolonged aerosol suspension and immunostimulating effect, as well as the development of its application regimen. According to the monitoring of modern scientific literature on disinfectants and immunomodulating drugs, a selection of drugs was carried out that were included in the composition of the newly created disinfectant "RabbitDez", namely: polyhexamethyleneguanidine hydrochloride, dimethyl sulfoxide (dimexide) and nanoaquachelates (citrate)s of Ag and Ge.

It was found that a 0.1 % solution of Ag nanoaquachelate has higher bactericidal activity against test cultures *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 (F-50), and *B. subtilis* ATCC 6633 compared to a 10 % colloidal silver solution. That is why Ag nanoaquachelates were chosen for further studies.

To develop the experimental disinfectant "RabbitDez", the bactericidal properties of the selected components were assessed, the effective concentration of dimexide was determined to ensure aerosol stability, and possible experimental compositions of the disinfectant were established. Their bactericidal properties

were investigated, the effect of the proposed experimental composition of the disinfectant on microorganisms in biofilm and planktonic forms was studied, the protein index and phenol coefficient of the developed disinfectant were determined, and the bactericidal properties of the new biocide "RabbitDez" were investigated about indicator microorganisms applied to test materials.

Determination of the minimum bactericidal concentration of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride about test cultures of microorganisms, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), and *Candida albicans* ATCC 885-653 in the suspension method with incubation for 24 hours revealed the absence of growth of microorganisms at a concentration of 0.003125 %. And the minimum bactericidal concentration of Ag nanoaquachelate in the suspension method with incubation for 24 hours on these test cultures of microorganisms was 0.0025 %. To approximate production conditions regarding application time, the minimum bactericidal activity of polyhexamethyleneguanidine and Ag nanoaquachelates was studied for 20 and 40 min of exposure. Under these conditions, no growth of *S. aureus* was observed at polyhexamethyleneguanidine concentrations of 0.00625 % for 20 min and 0.003125 % for 40 min, *E. coli* at concentrations of 0.003125 % and 0.001562 %, respectively, and *C. albicans*, regardless of the time regime, at a concentration of 0.00625 %. The bactericidal effect of Ag nanoaquachelates on *S. aureus* was manifested at a concentration of 0.005 % for 20 min and 0.0025 % for 40 min, *E. coli* at concentrations of 0.0025 % and 0.00125 %, respectively, and *C. albicans*, regardless of the exposure time, at a concentration of 0.0025 %.

The bactericidal efficacy of dimexide against the specified test cultures of the studied microorganisms was observed at a significantly higher concentration of 0.4 % against *S. aureus*, regardless of the exposure time, *E. coli* at a concentration of 0.3 % for 20 min of exposure and 0.2 % for 40 min of exposure, and *C. albicans*, regardless of the exposure time, at a concentration of 0.3 %.

Regarding the stability of cold fog in the room, the best was a 0.3% solution of dimexide according to the parameters of visible fog, which lasted 24 min, and tangible fog, 46 min.

Based on a study to determine the minimum bactericidal effect of the components and the installed aerosol stabilizer, we created four experimental compositions of the experimental disinfectant "RabbitDez", of which the optimal bactericidal effect was demonstrated by the composition containing: polyhexamethyleneguanidine hydrochloride – 20 %, dimexide – 20 %, Ag nanoaquachelates - 0.5 %, Ge nanoaquachelates – 5 % and water 54.5 % with a working dilution of 2 %.

Based on studies of the phenol coefficient and protein index of the disinfectant "RabbitDez", it was found that the bactericidal effect of the experimental biocide was 128 times stronger than phenol on *S. aureus* and *C. albicans*, and 192 times stronger on *E. coli*. In the presence of protein, the bactericidal effect of the disinfectant on test cultures of *S. aureus*, *E. coli*, and *C. albicans* decreased by 2, 4, and 4 times during 20 min of exposure, and by 4, 8, and 8 times after 40 min, respectively.

The minimum bactericidal concentration of the created disinfectant "RabbitDez" in laboratory conditions was determined on museum strains of microorganisms *S. aureus*, *E. coli*, and *C. albicans*, which were applied in the form of a suspension to various building materials during 20 min of exposure, and ranged from 0.0625 % to 0.125 %. To destroy microorganisms in biofilms, increasing the concentration of the experimental disinfectant to 2 % and ensuring exposure for 40 minutes is necessary.

Toxicological studies were conducted on Wistar rats by determining the acute and chronic toxicity of the experimental disinfectant "RabbitDez" and its working solution in the indicative and extended experiments and the median lethal dose (LD_{50}). The LD_{50} of the native disinfectant "RabbitDez" for intragastric administration to white rats was 15,833.33 mg/kg body weight, and 2 % of the solution was more than 5,000 mg/kg body weight.

Based on the conducted studies, it was established that according to the GHS system, the disinfectant "RabiDez" belongs to category 5 - practically non-toxic substances, and according to SOU 85.2-37-736:2011, to class IV toxicity - low-toxic substances.

During production tests, comparative studies of the action of the biocide "RabitDez" and the prototype "Zoodizin" were conducted. The research subjects were: washes from the fur and nasal passages of animals, washes from walls and windows, and floors of cages and feeders in the rabbit hutch.

The frequency of detection of *Bacillus* spp. from rabbit fur decreased by 71.5 % when using the disinfectant "RabitDez" and by 64.3 % when treated with the disinfectant "Zoodizin", *Candida* spp. - by 66.6% and 58.4 %, respectively. At the same time, bacteria of the *Escherichia coli* group (*E. coli*) were not identified. The number of microorganisms in washes from rabbit fur also decreased, namely: *Bacillus* spp. - by 42.6 % when using the disinfectant "RabitDez" and by 39.1 % under the action of the prototype "Zoodizin", *Candida* spp. - by 46.4 % and 40.6 %, MAFAM - by 57.0 % and 55.6 %, respectively. On *E. coli*, both biocides had a 100 % bactericidal effect.

The frequency of isolation of *Staphylococcus* spp. from the nasal passages decreased by 50.1 % under the action of the biocide "Rabitdez" and by 46.1 % under the action of the prototype "Zoodizin", *Bacillus* spp. - by 80.8 % and 76.9 %, *Candida* spp. - by 65.4 % and 57.6 %, respectively. On BGKP, both agents had a 100 % bactericidal effect. Quantitatively in the washes, *Staphylococcus* spp. decreased under the action of the agent "Rabitdez" by 48.3 % and 41.2 % under the action of the agent "Zoodizin", *Bacillus* spp. - by 52.4 % and 39.3 %, *Candida* spp. - by 58.3 % and 46.0 %, MAFAM - by 59.6 % and -53.1 %. BGKP was not identified.

The quantitative composition of MAFAM, *Staphylococcus* spp., and *Candida* spp. in the air of the room where rabbits were kept after the use of the biocides "Zoodizin" and "Rabitdez" decreased by 99 %.

Aerosol disinfection with the biocides "Zoodizin" and "Rabitdez" effectively disinfected the surfaces of the slatted floor of the cages, walls, feeders and windows, since after washing 2 hours after the start of the application of the drugs, no more than 10^1 CFU/cm² of area was detected on the studied objects.

The response of the cellular immune system in rabbits under the conditions of using the experimental disinfectant "RabitDez" with immunoprotective components (Ge and Ag nanoaquaahemates) was shown to be reliable within physiological values, with an increase in the number of lymphocytes by 16.2 % ($P < 0.01$), T-lymphocytes by 10.0 % ($P < 0.05$), B-lymphocytes by 16.5 % ($P < 0.05$), T-helpers by 10.2 % ($P < 0.001$), O-cells by 14.1 % ($P < 0.01$), phagocytic activity by 12.1 % ($P < 0.05$), phagocytic index by 10.0 % ($P < 0.01$) and a decrease in the number of T-suppressors by 12.7 % ($P < 0.01$).

The response of the humoral immune system to the use of the experimental disinfectant "RabitDez" with immunoprotective components (Ge and Ag nanoaquaahemates) was manifested by a probable increase within physiological values in the level of γ - and β -globulins by 13.6 % ($P < 0.01$) and 18.9 % ($P < 0.05$), respectively, in the total number of immunoglobulins by 11.0% ($P < 0.05$), Ig G, M and A by 9.9 % ($P < 0.05$), 13.9 % ($P < 0.05$) and 13.7 % ($P < 0.05$), respectively, and the absence of probable changes in the level of CIC and seromucoids. At the same time, the level of BASK and LASK increases within the normal range by 11.3 % ($P < 0.01$) and 12.4 % ($P < 0.05$), respectively.

When using a 2% solution of the experimental disinfectant "RabitDez", no statistically significant deviations in the content of glucose, urea, creatinine, leukocytes, as well as the activity of alkaline phosphatase (ALP), were found, which indicates the absence of an adverse effect on the detoxification function of the liver and kidneys of rabbits. However, an increase within the normal range of the number of erythrocytes by 15.8 % ($P < 0.05$), hemoglobin content by 12.5 % ($P < 0.05$), total protein by 14.0 % ($P < 0.01$) due to albumins by 10.9 % ($P < 0.05$) and globulins by 19.2 % ($P < 0.05$), as well as an increase in AST activity by

16.7 % ($P < 0.05$) and ALT by 14.1 % ($P < 0.05$), was found, which indicates an improvement in catabolic processes.

After aerosol disinfection in the presence of animals with the experimental disinfectant "RabitDez" under production conditions, after 24 hours, no signs of its accumulation in rabbits' liver, kidneys, and muscles were found.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, a complex disinfectant "RabitDez" was developed for aerosol disinfection of rabbit houses, consisting of the active ingredients polyhexamethyleneguanidine hydrochloride, nanoaquachelates (citrate)s Ag and Ge, and dimexide with prolonged aerosol suspension and immunomodulating action.

The bactericidal properties (concerning planktonic and biofilm forms of microorganisms) of both the components of the experimental disinfectant, polyhexamethyleneguanidine hydrochloride, nanoaquachelates (citrate)s Ag, and dimexide, as well as the role of dimexide as an aerosol stabilizer, and variants of experimental compositions of the developed biocide, were established, which made it possible to propose the optimal composition of the disinfectant "RabitDez".

Based on the results of the study of toxicity, phenolic coefficient, protein index and effect on museum strains of microorganisms applied to test materials, as well as the bactericidal sanitizing impact on the microbiota of the skin and upper respiratory tract and the immunomodulatory effect on the body of rabbits, the possibility of using the disinfectant "RabitDez" for aerosol disinfection of rabbit hutches in the presence of rabbits was established.

The time and concentration regime of the disinfectant containing a biocidal, prolonging, and immunomodulatory component was theoretically justified.

The economic efficiency of using the experimental disinfectant "RabitDez" compared to the prototype was established.

Practical significance of the results obtained. The obtained research results indicate the bactericidal effectiveness of the disinfectant "RabitDez" about the microflora of rabbit hutches, the sanitizing - about the microbiome of wool and upper respiratory tract of rabbits and immunomodulating activity in their body, as

well as the absence of negative manifestations, including the phenomenon of cumulation in the tissues of the body, which gives grounds to recommend it as an effective disinfectant for aerosol disinfection in the presence of rabbits.

Based on experimental studies, the Technical Conditions of the Disinfectant "RabitDez" TU U 20.2-00492990-001:2025 were developed. Approved by SCRI veterinary drugs and feed additives from 10.01.2025.

The scientific development was implemented in the rabbit farm of FOP Maksymiv Nadiya Mykhailivna, village of Zahirya, Rohatyn district, Ivano-Frankivsk region, with a livestock of 8,000 Termon white rabbits.

The results of the dissertation work are used in the educational process and research work of students of specialty 211 "Veterinary Medicine" of Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Sumy National Agrarian University, Podilsk State University, Odesa State Agrarian University, Poltava State Agrarian University.

Keywords: aerosol disinfection, disinfectant "RabitDez", polyhexamethyleneguanidine, nanoaquachelates of Ge and Ag, dimexide, rabbits, bactericidal action, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.*, MAFAM, biofilms, immunity, hematology, metabolism.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових наукових виданнях України

1. Ромазан, І. В. (80 %), Турко, І. Б. (10 %), Гутий, Б. В. (5 %), Турко, Я. І. (5 %) (2021). Використання полігексаметиленгуанідину в якості сучасного дезінфектанта. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 23(104), 167-173.
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/4383/4494>
2. Ромазан, І. В. (90 %), Турко, І. Б. (10 %) (2023). Вплив дослідної композиції деззасобу на основі полігексаметиленгуанідину та наноаквахелату металів на тест-культури мікроорганізмів. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 25(112), 239-245.
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/5183/5312>
3. Ромазан, І. В. (100 %) (2024). Дослідження мінімальної бактерицидної концентрації полігексаметилен-гуанідину, препаратів Ag та димексиду на тест-культурах мікроорганізмів. *Науково-технічний бюлетень державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і інституту біології тварин*, 25(2), 131-140.
<https://tinyurl.com/48vy9jdp>
4. Ромазан, І. В. (90 %), Турко, І. Б. (10 %) (2024). Бактерицидна ефективність розробленого дезінфектанта «РабітДез» у виробничих умовах кролегосподарства. *Scientific Progress & Innovations*, 27(4), 181-186.
<https://journals.pdau.edu.ua/visnyk/article/view/2018/2481>
5. Ромазан, І. В. (90 %), Турко, І. Б. (10 %) (2024). Імунореактивність організму кролів за аерозольної дезінфекції. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 26(116), 325-333.
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/5519/5666>

Розділ колективної монографії

6. Турко, І. Б. (10 %), Ромазан, І. В. (90 %) (2024). Використання полігексаметиленгуанідину та цитратів Ag в якості сучасного дезінфектанта. *Scientific multidisciplinary monograph «Science in the context of innovative chsanges»*. Вінниця. Серія: ветеринарні науки. 60-83.
<http://repositsc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/21526/1/SCIENCE%20IN%20THE%20CONTEXT%20OF%20INNOVATIVE%20CHSANGES.pdf>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей

7. Ромазан І. В. (85 %), Турко І. Б. (5 %), Турко Я. І. (5 %), Верховлюк М. М. (5 %) Сучасний стан проблеми дезінфекції кролятників. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині присвячена 140-річчю відкриття навчального закладу «Цісарсько-королівська ветеринарна школа та школа підковування коней разом із клінікою-стаціонаром для тварин у Львові»:II конференція*. Львів: 18–19 листопада 2021. С. 128-129.
8. Romazan I. V. (90 %), Turko I. B. (10 %) Results of the study of the toxicity of the experimental disinfectant "RabitDez" long-term skin application on white rats. *Human–Animal–Environment–our health, common health: International Scientific Conference*. Lublin, Poland: 11–12 October 2024. С. 46.
9. Ромазан І. В. (90 %), Турко І. Б. (10 %) Фенольний коефіцієнт та протеїновий індекс дослідної композиції дезінфікуючого засобу ДМСО в якості стабілізатора. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині (до 240-річчя започаткування викладання ветеринарної медицини у Львові): III конференції*. Львів: 17–18 жовтня 2024. С. 123-124.

10. Ромазан І. В. (90 %), Турко І. Б. (10 %) Гематологічний та біохімічний статус організму білих щурів за впливу деззасобу “РабітДез”. *Scientific research: modern challenges and future prospects: VI International Scientific and Practical Conference*: Munich, Germany: 20-22 January, 2025. С. 26-30.
11. Ромазан І.В. (90 %), Турко І.Б. (10 %) Дослідження гострої токсичності експериментального деззасобу “РабітДез” на білих щурах. *Current trends in scientific research development: VI International Scientific and Practical Conference*: Boston, USA: 16-18 January 2025. С.31-35.

Технічні умови України

12. Турко І. Б. (5 %), Ромазан І. В. (80 %), Гутий Б. В. (5 %), Турко Я. І. (5 %), Курилас Л. В. (5 %) (2025). Дезінфікуючий засіб «РабітДез» (*Технічні умови України ТУ У 20.2-00492990-001:2025. Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.01.2025*).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	16
ЗМІСТ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1.	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	30
1.1. Перспективи галузі кролівництва.....	30
1.2. Проблематика дезінфекції. Полігексаметиленгуанідин як ефективний біоцид	32
1.3. Біологічні властивості препаратів Аргентуму.....	40
1.4. Біоактивність наноаквахелату Аргентуму та Германію	42
1.5. Висновки з огляду літератури.....	54
РОЗДІЛ 2.	
ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Матеріали досліджень.....	56
2.2. Методи досліджень.....	56
РОЗДІЛ 3.	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	69
3.1. Розроблення нового дезінфектанта для аерозольної дезінфекції кролятників за присутності тварин.....	69
3.1.1. Оцінка бактерицидних властивостей біоцидів для розроблення композиції експериментального дезінфікуючого засобу	69
3.1.2. Визначення ефективної концентрації ДМСО за стійкості аерозолі.....	79
3.1.3. Розробка дослідних композицій дезінфікуючого засобу для застосування у кролівництві.....	80

3.1.4 . Вплив дослідної композиції дезасобу на мікроорганізми в біоплівках	88
3.1.5. Визначення протимікробної дії дослідної композиції засобу нанесеного на тест-матеріали.....	92
3.2. Дослідження токсичності експериментального деззасобу «РабітДез».....	97
3.2.1. Результати встановлення гострої нашкоїрної токсичності.....	97
3.2.2. Результати встановлення параметрів гострої токсичності	98
3.2.3. Результати встановлення параметрів гострої токсичності 2 % розчину «РабітДез»за внутрішньошлункового введення.....	99
3.2.4. Результати дослідження токсичності деззасобу “РабітДез” за тривалого нашкоїрного застосування	100
3.3. Виробничі випробування експериментального деззасобу “РабітДез” для аерозольної дезінфекції у присутності кролів	106
3.3.1. Ефективність дезінфікуючого засобу «РабітДез» за аерозольної дезінфекції у присутності кролів на мікробіоту шерсті й носових ходів...	107
3.3.2. Ефективність дезінфікуючого засобу «РабітДез» за аерозольної дезінфекції об’єктів середовища приміщень кролеферми.....	113
3.3.3. Імунореактивність організму кролів за застосування деззасобу «РабітДез»	116
3.3.3.1. Стан клітинної ланки імунітету кролів за дезінфекції засобом «РабітДез»	116
3.3.3.2. Стан гуморальної ланки імунітету кролів за застосування аерозольних дезінфектанта «РабітДез»	120
3.3.4.3. Стан неспецифічної резистентності організму кролів за застосування аерозольного дезінфектанта «РабітДез».....	126
3.3.5. Клініко-біохімічний статус організму кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез».....	129

3.3.5.1 Гематологічний профіль крові дослідних кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез».....	129
3.3.5.2 Біохімічний профіль крові дослідних кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез»	132
3.3.6. Визначення залишкових кількостей діючої речовини у тушах кролів за застосування деззасобу «РабітДез».....	138
Розділ 4.	
УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	140
ВИСНОВКИ.....	159
ПРАКТИЧНІ ПРОПОЗИЦІЇ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	164
ДОДАТКИ.....	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

НХ Ag	Наноаквахелат (цитрати) Аргентуму
НХ Ge	наноаквацитрат (цитрати) Ge
ДМСО	димексид (диметилсульфоксид)
ПГМГ-ГХ	полігексаметиленгуанідин гідрохлорид
КУО	колонієутворювальні одиниці
МАФАнМ	мезофільні аеробні і факультативно анаеробні мікроорганізми
МПА	м'ясопептонний агар
МПБ	м'ясопептонний бульйон
БГКП	бактерії групи кишкової палички
нм	нанометр
АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
ЛФ	лужна фосфотаза
ЦІК	циркулюючі імунні комплекси
Ig	імуноглобуліни
БАСК	бактерицидна активність сироватки крові
ЛАСК	лізоцимна активність сироватки крові
ФІ	фагоцитарний індекс
ФА	фагоцитарна активність
ТУ У	Технічні умови України

ВСТУП

Актуальність теми. Невід’ємною складовою розведення тварин є біологічна безпека ферми, а одним із способів її забезпечення є дезінфекція, яка є найважливішим заходом боротьби проти заразних хвороб, попереджує значні економічні збитки в результаті виникнення інфекції та є найбільш дешевим, доступним високоефективним методом профілактики хвороб. Сучасне тваринництво супроводжується значним скупчення тварин на обмеженій території господарства, а це підвищує вимоги до вибору якісних, екологічно чистих засобів для проведення дезінфекції (Кухтин М. Д., Перкій Ю. Б., 2012, Кухтин М. Д., Крушельницька Н. В., 2014.).

У цьому плані, створення ефективних і водночас екологічних біоцидів є важливим аспектом сучасної проблематики ефективних дезінфекційних заходів, при розробці яких потрібно враховувати адаптацію мікроорганізмів до бактерицидних речовин та, як результат, зниження їх ефективності; наявний стресовий стан у тварин при звільненні приміщення для проведення дезінфекції; трудомісткість і економічну затратність процедури звільнення приміщень від тварин при проведенні дезінфекції тощо (Нечипоренко О. Л., Березовський А. В., 2019, Стецько, Т. І., Музика В. П., 2020).

Вирішення проблемних питань дезінфекції можливе шляхом застосування аерозольної дезінфекції, за якої дезрозчин заповнює приміщення, цілковито покриваючи усі поверхні і обробляючи навіть важкодоступні місця, а також повітря; аерозольні генератори туману малошумні та не спричиняють стресу; можливе її проведення за присутності тварин, що сприяє значному економічному ефекту та покращує якість дезінфекції; можливе регулювання експозиції зависі дезінфектанта, що покращує його ефективність; можливість з профілактичною метою позитивно впливати на організм тварин (Шкромада О. І., Дудченко Ю. А., 2019, Britsun V. M., Simurova N. V., 2021,)

Високоефективними та безпечними препаратами-складниками нового деззасобу можуть бути полігексаметиленгуанідину, як біоцид, наноаквахелат

Ag, як біоцид та імуностимулятор, наноаквахелат Ge, як біостимулятор та димексид, як стабілізатор аерозолі та біоцид (Nechyporenko, O. L., Berezovsky, A. V., 2019, Свергун, Ж., 2022).

Полігексаметиленгуанідин – це полімерна сполука гуанідину, яка володіє високим рівнем бактерицидної дії та є ефективним вирішенням багатьох проблем із боротьби з інфекційними хворобами. ПГМГ є екологічно безпечною речовиною з пролонгованою дією, тривалим зберіганням, стабільністю при перевезенні, зручністю у застосуванні та можливістю використання в присутності тварин (Zhou, Z., Wei, D., Zheng, A., Zhong, J. J., 2008, Лисиця, А., Мащенко, В., 2013).

Наноаквахелат срібла володіють широким спектром бактерицидної дії, стимулюють імунну відповідь, сприяють збільшенню живої маси, підвищенню продуктивності, а також є екологічно безпечними (Сердюк А. М., Гуліч М. П., 2010, Каплуненко В. Г., Авдос'єва І. К., 2014).

Використання аерозольної терапії з використанням наноаквахелату Ge у присутності тварин для профілактики чи лікування є надзвичайно ефективним методом для збереження поголів'я тварин, покращення біохімічних та імунологічних показників крові, підвищення рентабельності виробництва.

Задавання тваринам наноаквахелату Ag та Ge покращують функції цитозольних та мітохондріальних мембран гепатоцитів і як наслідок відбувається покращення обмінних процесів, що супроводжується підвищенням кількості еритроцитів, гемоглобіну, загального протеїну. Доведено, що Ge у хелатній формі стимулює синтез гемоглобіну, зменшує вміст фосфоліпідів, холестеролу, ліпопротеїдів низької щільності та знижує рівень сечовини у сироватці крові. Також, оптимізується активність антиоксидантних ензимів та зменшується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (Fedoruk R. S., Khrabko M. I., 2016, Grushka N. G., Pavlovych S. I., 2019, Федорук Р. С., Ковальчук І. І., 2022).

Димексид володіє протизапальним, антисептичним ефектом, тривале його застосування у вигляді аерозолей не має кумулятивних властивостей і не викликає токсичних проявів. Димексид володіє високою гігроскопічністю, повільним випаровуванням, здатністю затримувати вологу, що сприяє зростанню експозиції зависі аерозолі.

Саме тому, розроблення нового деззасобу для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності тварин з пролонгованою дією та імуномодельюючим ефектом і вивчення його впливу на мікрофлору тіла та імунітет кролів є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційні дослідження виконано в межах комплексної наукової тематики кафедри мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького на тему: «Дослідження особливостей формування мікробіоценозів організму і довкілля, розробка методів їх корекції з метою забезпечення добробуту й здоров'я тварин, а також безпеки та якості харчових продуктів» (державна реєстрація № 0121U110073, 2021–2025 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було вивчити мікрофлору тіла та імунітет кролів за дії новоствореного дезінфікуючого засобу «РабітДез» з пролонгованим рівнем експозиції зависі аерозолі та імуномодельюючим ефектом на основі полігексаметиленгуанідину із використанням наноаквахелатів Ag і Ge для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності кролів і розробити режим його застосування

Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

- провести теоретичний моніторинг можливих компонентів розроблюваного нового дезінфектанта з пролонгованою зависсю аерозолі та імуномодельюючим ефектом, дослідити бактерицидну дію компонентів.
- визначити стабілізуючу дію димексиду на завись аерозолі;

- встановити можливі дослідні композиції експериментального деззасобу та дослідити їх бактерицидну активність стосовно планктонних та біоплівкових форм мікроорганізмів;
- визначити склад нового дезінфікуючого засобу для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності кролів;
- встановити токсичність експериментального деззасобу в гострому і хронічному токсикологічних експериментах на щурах;
- визначити протеїновий індекс та фенольний коефіцієнт розробленого дезінфектанту;
- дослідити бактерицидні властивості нового біоциду стосовно індикаторних мікроорганізмів, нанесених на тест-матеріали;
- провести порівняльні випробування бактерицидної ефективності новоствореного деззасобу та його прототипу стосовно мікрофлори шерсті та верхніх дихальних шляхів кролів, повітря, об'єктів кролеферми в умовах виробництва;
- встановити вплив експериментального дезінфектанту на гуморальну та клітинну ланки імунної системи та неспецифічну резистентність організму дослідних кролів у порівнянні з прототипом;
- дослідити гематологічний та біохімічний профіль крові, що характеризує функціональний стан печінки та нирок експериментальних кролів за аерозольної дезінфекції новим біоцидом та прототипом;
- встановити здатність до кумуляції експериментального деззасобу в тканинах організму кролів;
- запропонувати науково обґрунтований режим дезінфекції розробленим біоцидом.

Методи дослідження. методи моніторингу та комплексного аналізу діючих речовин деззасобів (підбір діючих речовин експериментального деззасобу), бактеріологічні (визначення мінімальної бактерицидної концентрації, рівня мікробного забруднення, протеїнового індексу та фенольного коефіцієнту, здатності деззасобу до кумуляції), токсикологічні

(дослідження гострої і хронічної токсичності), імунологічні (встановлення рівня бета- і гама-глобулінів, серомукоїдів, циркулюючих імунних комплексів, загальної кількості Ig, Ig G, M, A, загальної кількості лімфоцитів, Т- і В-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, 0-лімфоцитів, фагоцитарної активності, фагоцитарного індексу, бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові), біохімічні (визначення вмісту загального протеїну, альбумінів, глобулінів, глюкози, сечовини, креатиніну, активності аспартат- та аланінамінотрансфераз, лужної фосфатази), гематологічні (дослідження кількості еритроцитів, лейкоцитів та вмісту гемоглобіну) та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено комплексний деззасіб «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників у складі діючих речовин: полігексаметиленгуанідин гідрохлориду, наноаквахелату (цитратів) Ag і Ge та димексиду, з пролонгованою зависсю аерозолі та імуномодельюючою дією.

Встановлено бактерицидні властивості (стосовно планктонних та біоплівкових форм мікроорганізмів) як компонентів експериментального деззасобу, а саме: полігексаметиленгуанідину-гідрохлорид, наноаквахелату (цитратів) Ag та димексиду, а також ролі димексиду в якості стабілізатора аерозолі, так і варіантів дослідних композицій розроблюваного біоциду, що дало змогу визначити оптимальний склад деззасобу «РабітДез».

За результатами дослідження токсичності, фенольного коефіцієнта, протеїнового індексу та впливу на музейні штами мікроорганізмів, нанесених на тест-матеріали, а також бактерицидного сануючого впливу на мікробіоту шерсті і верхніх дихальних шляхів та імуномодельюючого ефекту на організм кролів, а також кумулятивних властивостей встановлено можливість застосування деззасобу «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників за присутності кролів.

Теоретично обґрунтовано часовий та концентраційний режим застосування деззасобу, що містить біоцидну, пролонгуючу та імуномодельюючу складову. Встановлено економічну ефективність

застосування експериментального деззасобу «РабітДез» у порівнянні з прототипом.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати досліджень вказують на бактерицидну ефективність деззасобу «РабітДез» стосовно мікрофлори кролятників, сануючу – стосовно мікробіому шерсті та верхніх дихальних шляхів кролів та імуномодельную активність в їх організмі, а також відсутність негативних проявів в т.ч. явища комуляції в тканинах організму, що дає підстави рекомендувати його в якості ефективного дезінфектанта для аерозольної дезінфекції в присутності кролів.

На основі експериментальних досліджень розроблено Технічні умови Дезінфікуючий засіб «РабітДез» ТУ У 20.2-00492990-001:2025. Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.01.2025.

Наукова розробка впроваджена в кролегосподарстві ФОП Максимів Надія Михайлівна с. Загір'я Рогатинського району Івано-Франківського обл. з поголів'ям – 8 000 кролів Термонської білої породи.

Результати дисертаційної роботи використовується в освітньому процесі та науково-дослідницькій роботі студентів спеціальності Н 6 «Ветеринарна медицина» Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Сумського національного аграрного університету, Подільського державного університету, Одеського державного аграрного університету, Полтавського державного аграрного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно здійснив патентний пошук, опрацював наукову літературу, що стосується теми дисертаційного дослідження, виконав експериментальну частину роботи та провів статистичну обробку отриманих даних. У співпраці з науковим керівником було розроблено програму та план досліджень, здійснено аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки й практичні рекомендації для впровадження у виробництво.

Апробація результатів роботи. Результати досліджень, проведених згідно теми дисертаційної роботи, були представлені та схвалені на засіданнях вчених рад факультету ветеринарної медицини Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, а також обговорювалися й отримали позитивне визнання на науково-технічних та вчених радах університету протягом 2021–2025 років; II Конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» присвячена 140-річчю відкриття навчального закладу «Цісарсько-королівська ветеринарна школа та школа підковування коней разом із клінікою-стаціонаром для тварин у Львові» (Львів, 2021), Conference «Human–Animal–Environment–our health, common health» (Lublin, 2024), III Науковій конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині (до 240-річчя започаткування викладання ветеринарної медицини у Львові)» (Львів, 2024), VI International Scientific and Practical Conference “Scientific research: modern challenges and future prospects” (Munich, 2025), VI International Scientific and Practical Conference «Current trends in scientific research development» (Boston, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, з яких 5 статі в наукових фахових виданнях України, розділ в колективній монографії, 5 тез наукових доповідей і технічні умови України.

Структура та обсяг дисертації. Структурно дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, загальної методики та основних методів дослідження, результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення результатів досліджень, висновків, практичних пропозицій та списку використаної літератури та додатків. Робота викладена на 204 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 35 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел включає 242 найменувань, у тому числі 98 – іноземних.

РОЗДІЛ 1

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Перспективи галузі кролівництва

Проаналізувавши сучасний стан галузі кролівництва у цілому світі визначено, що Китай, Північна Корея та Єгипет – це країни, у яких найбільше зосереджені на постачанні кролятини. На ці країни припадає 76,2 % виробництва усієї кролятини у світі. Також проведено аналіз стану галузі в Україні. Масового характеру в Україні кролівництво почало набувати на початку ХХ століття. Жителі займалися індивідуальним розведенням кролів з метою отримання м'яса та хутра. З 1925 року було започатковане колективне кролівництво, яким займалися кооперативні організації [1].

1975–1985 роки – це час найвищого розквіту галузі кролівництва. В Україні кожного року вироблялося близько 165 тис. тон кролятини 45 млн. шт. шкурок. Через 10 років цей показник знизився у 2 рази, а ще через 20 – у 4,7 рази. Кролівництво зазнавало значного спаду, але у 1990-х роках почало спостерігатися підвищення розвитку цієї галузі. Ще більші показники наросування поголів'я спостерігались в період з 2000 до 2013 року, адже почали використовуватися сучасні технології вирощування та утримання тварин. Що дало змогу підвищити виробництво продукції у порівнянні з попередніми роками в 19 разів. До цих підприємств належали ТОВ Кролікофф, де утримувалося 11 тис. самок, а в рік виробництво кролятини становило 480 тонн; ТОВ Дніпр-кріль, де утримувалося 5 310 самок; ПП Еліт-кріль, де утримувалося 1 500 самок; ПП Карпатський Паннон, де маточне поголів'я становило 1 470 самок. В неспеціалізованих сільськогосподарських підприємствах у цей час також зростало поголів'я кролів. Самодостатні господарства мали власні комбикормові заводи, забійні цехи, породний склад кролів, але зустрічалися з великою кількістю проблем. Щоб їх вирішити, необхідно було активізувати асоціацію кролівників. Задля підтримки породи необхідно було вести поглиблену селекційно-племінну

роботу з ними. Теперішнє кролівництво України на 98 % зосереджено у сільських господарствах і становить 1,3 млн маточного і ремонтного поголів'я. Загальна чисельність поголів'я кролів у господарствах усіх категорій в Україні становить 4,773 млн. голів. Найбільшими виробниками є господарства Київської, Житомирської, Вінницької областей, на долю яких припадає 1,443 млн голів або 30,2 %. Найменші – у Рівненській, Херсонській і Луганській областях, всього 2,3 % [2, 3, 4, 5].

Загалом існує понад 80 порід кролів різної продуктивності – хутрові, пухові, м'ясні, комбіновані, декоративні тощо. В Україні розводять близько 12 порід. Найпоширеніші з них: білий та сірий велетень, рексичорно-бурий, мардер, шиншила, сріблястий, білий пуховий та інші. Завдяки науковим дослідженням з'ясовано, що вітчизняні породи кролів за своїми продуктивними показниками не поступаються закордонним (новозеландська, каліфорнійська, термонська біла, білий панон, хіплюс, фландр та інші) [5, 6, 7, 8, 9].

Сучасне розведення кролів представлено трьома технологіями: ретро-кролівництво, техно-кролівництво, еко-кролівництво [10].

Ретро-кролівництво базується на найпростіших способах утримання і відповідає господарству, яке утримує до 50 кролематок. У ньому використовуються найпростіші способи утримання поголів'я. Раціон залежить від кормової бази в селянському подвір'ї, а тварини незахищені від інфекційних, інвазійних хвороб та хвороб неінфекційного характеру. Сезонний фактор має вплив на розведення, а ріст кролів до товарної маси має необмежений час.

Техно-кролівництво має впроваджені новітні способи для утримання та розведення тварин. Кролі є під наглядом ветеринарного фахівця, тобто мають захист від хвороб, ведуться селекційні роботи. Техно-кролівництво славиться стабільністю з погляду бізнесу та прибутку. Кількість тварин в цих господарствах становить 2 000–10 000 кролиць, що потребує великого стартового капіталу.

Еко-кролівництво ґрунтується на наближенні технології утримання до природніх умов. Тобто розведення та годівля максимально наближені до природних. Найпоширеніший приклад – це утримання кролів у ямах.

У нашій державі розроблено перспективну програму розвитку галузі кролівництва, в якій ідеться про виведення кролівництва з кризового стану. Зокрема організація ветеринарно-санітарного контролю, створення кролегосподарств племінного та промислового типу, вирішення питань селекції, умови утримання та розроблення збалансованих раціонів. Зараз над проблематикою утримання кролів працюють на державному рівні в дослідних станціях, університетах з метою вдосконалення ветеринарно-санітарного рівня обслуговування, технології утримання, штучного запліднення, оцінки кролятини, впровадження методів генної інженерії в кролівництві тощо [11].

1.2. Проблематика дезінфекції. Полігексаметиленгуанідин як ефективний біоцид

Підсумовуючи сказане вище, розведення кролів є однією з перспективних галузей українського тваринництва. Ці тварини мають легкозасвоюване дієтичне м'ясо та є основою для прибуткового бізнесу, оскільки невибагливі до кормів, вони мають високий рівень репродуктивності, стрімке збільшення живої маси. Проте, в теперішній час у кролятниках проблематичним є дотримання принципу «пусто–зайнято», щоб забезпечити профілактику інфекційних хвороб. Також висока концентрація тварин у приміщенні зумовлює підвищення вологості, температури, пилове та пухове забруднення, причиною чого є інтенсивна та затяжна линька у кролів тощо. Усі ці фактори сприяють оптимальному розвитку мікроорганізмів та провокують інфекційні хвороби. Саме тому, проведення профілактичних заходів є основою благополуччя тварин [12, 13, 14, 15].

Розведення кролів на сучасному етапі потребує нових підходів до організації утримання та методів дезінфекції. Проведення дезінфекції є

одним із найважливіших заходів з боротьби зі заразними хворобами, яка запобігає значним економічним збиткам в результаті інфекції. В сучасному кролівництві важливою проблемою є ветеринарно-санітарний стан повітря приміщення, де утримуються тварини. У повітрі є патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, які можуть спровокувати різноманітні хвороби, зокрема: стафілококи, стрептококи, кишкова паличка та мікроскопічні гриби [16].

Важливою проблемою сучасного кролівництва є зниження ефективності біоцидів при інфекційних хворобах. Неправильне їх застосування провокує хронічні форми хвороби, появу резистентних мікроорганізмів у біоплівкових форм та виникненню стійкості до біоцидних препаратів. При використанні антимікробних засобів потрібно брати до уваги і їх можливу побічну дію на організм: токсичний ефект, алергічну реакцію, розвиток дисбактеріозів, виникнення суперінфекції або реакції загострення захворювання. Тому необхідно точно встановлювати дозування препаратів і розраховувати час їх виведення з організму, бо м'ясо з їх залишками може викликати у людини алергічні реакції, дисбактеріози, пригнічення імуногенезу та інші негативні явища [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

В Україні існує складна епізоотична ситуація, спричинена поширенням серйозних хвороб. Це зумовлене невідповідністю у способах і дозах застосування, послабленою дією на окремі збудники, а також неправильною організацією процесу дезінфекції. Ветеринарне благополуччя тваринницьких комплексів залежить від правильного проведення ветеринарно-санітарних заходів. Дезінфекція спрямована на попередження інфекційних хвороб та боротьбу з ними. Сучасне інтенсивне ведення тваринництва вимагає дотримання правил та жорстких санітарно-гігієнічних вимог щодо утримання тварин. Велика кількість тварин у приміщенні може призводити до високого рівня мікробного забруднення у цьому приміщенні. Для запобігання загибелі тварин та збереження продуктивності проводять профілактичні заходи, такі як дезінвазія та дезінфекція. При розробці нового та ефективного

дезінфектанта треба враховувати існуючий мікробний склад, адаптацію до препаратів, які вже були використані, поліетіологічність різноманітних патологій тощо [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

У практиці за формою випуску та хімічним складом використовують різноманітні дезінфектанти. При виборі певного засобу необхідно враховувати спосіб утримання тварин, де буде проводитися дезінфекція. Також врахувати тип підлоги у приміщенні, щоб знати, який дезінфектант застосовувати – рідкий чи сухий. При використанні комбінації діючих речовин, ми можемо розширити спектр протимікробної дії. Проте, при розробці нових дезінфікуючих засобів необхідно враховувати гомеостатичний стан тварин, середовище, в якому вони утримуються тощо. Важливим при створенні нових біоцидів є також синергійний вплив діючих речовин деззасобу за походженням до різних класів хімічних сполук. [35, 36, 37].

Головним завданням цієї проблематики безперечно є розширення спектру дії протимікробної активності та здатності запобігти виникненню резистентних мікроорганізмів і можливість застосування біоцидів у присутності тварин. Отож, питання безпечності виготовлення та застосування нових дезінфікуючих засобів в Україні є актуальним. Останнім часом існує проблема, що пов'язана з недостатнім рівнем регламентації небезпечних компонентів дезінфікуючих засобів. Виникає потреба в швидкому впровадженні нових безпечних, високоефективних економічно доцільних дезінфікуючих засобів [38, 39].

Важливим аспектом дезінфекції є подразнююча дія деззасобу на організм людини або тварини, що визначається токсичним впливом і вибором режиму у застосуванні. При цьому варто враховувати шлях надходження біоцидів в організм. Існують основні прояви подразнюючої дії дезінфектантів на здоров'я людини або тварини, зокрема: ураження слизових оболонок очей та дихальних шляхів, різноманітні форми патології шкіри [40, 41, 42, 43].

Отож, щоб підвищити продуктивність тварин та знизити рівень собівартості продукції, потрібно окрім забезпечення тварин якісним рівнем годівлі та утримання їх у належних умовах, також проводити якісну та своєчасну дезінфекцію, що приведе до зниження циркуляції патогенної мікрофлори в приміщеннях, де утримуються тварини та відбудеться розрив епізоотичного ланцюга поширення хвороби [44].

Теперішні бактеріальні хвороби тварин є не тільки ветеринарною проблемою, а й медико-екологічною [45, 46]. Мікроорганізми, які адаптувалися до деззасобу, володіють атиповими морфологічними, культуральними, тинкторіальними та біохімічними властивостями, що ускладнює діагностику інфекційних хвороб. Саме тому, необхідним є моніторинг інфекційних хвороб та раціональне використання деззасобів [47, 48, 49].

Дані літератури вказують на серйозність проблеми профілактики та лікування хвороб кролів, адаптацію мікроорганізмів до дезінфектантів. Щоб вирішити цю проблему, необхідно періодично проводити профілактичну або поточну дезінфекцію з метою попередження хвороб кролів шляхом зниження кількості мікроорганізмів, що усуне їх пасажування і зростання патогенності та вірулентності збудника. Для дезінфекції тваринницьких приміщень найбільше підходить хімічний метод з використанням хімічних речовин, що відповідають вимогам до створення дезінфекційного засобу. Суттєвим аспектом процесу дезінфекції є переведення тварин в інше біоценозне середовище, що може негативно вплинути на стан організму тварин. Тому для вирішення цієї проблеми застосовують аерозольну дезінфекцію в присутності кролів.

Сучасний ринок дезінфектантів є надзвичайно різноманітним за проявом антимікробної активності. Існує низка вимог до засобу для проведення дезінфекції в тваринницькому приміщенні [50, 51, 52]:

- безпечність для живих організмів;

- не повинен володіти канцерогенною, тератогенною, ембріотоксичною, алергенною дією та проявляти кумулятивні властивості;
- бути екологічно безпечними;
- володіти широким спектром антимікробної дії;
- мати низьку корозійну активність;
- добре розчинятися у воді;
- повинен бути без різкого, специфічного запаху та без кольору;
- бути економічно доцільним для виробництва та сприяти здешевленню продукції;
- володіти пролонгованою дією.

В якості сучасних деззасобів широко використовуються четвертинноамонієві сполуки, хлоровмісні препарати, речовини на основі формальдегіду та глутарового альдегіду, похідні гуанідину, колоїди та наночастинки металів [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62].

Серед нових біоцидних препаратів, які застосовують у гуманній і ветеринарній медицині і які найбільш повно відповідають сучасним вимогам щодо дезінфікуючих властивостей, провідне місце займають полімерні сполуки гуанідину, зокрема полігексаметиленгуанідин (ПГМГ). Цей препарат є ефективним вирішенням проблеми з боротьби із заразними хворобами, що завдають значних економічних збитків. Полігексаметиленгуанідин – це водорозчинний полімер молекулярною масою зазвичай від 1 000 до 10 000 Да. Полімерні похідні гуанідину володіють широким спектром антимікробної дії, є мийно-дезінфікуючими засобами, володіють високою стабільністю та екологічною безпечністю, адже розкладаються до нетоксичних речовин, не проявляють впливу на оброблену поверхню, є високоактивними та малотоксичними, володіють пролонгованою дією. Тому можуть використовуватися для проведення дезінфекції в присутності людей та тварин [63, 64, 65, 66]. При зберіганні мають здатність утворювати осад, але при перемішуванні осад розчиняється та не впливає на дезінфікуючі властивості препарату. Також перевагою

полігексаметиленгуанідину є тривале зберігання у розчиненому стані понад 5 років. Існують дослідження, що ПГМГ проявляє знешкоджувальну та мембраноактивну дію на віруси. Руйнівна дія препарату на бактеріальні мембрани може бути спричинена такими факторами [67, 68]:

- утворення локалізованих мембранних порожнин унаслідок адсорбції ПГМГ на ліпідному біошарі, що провокує вивертання та нашарування ліпідів, які утворили комплекс з цим препаратом;
- зміни в електричному заряді молекули ПГМГ при застосуванні його хлориду, що спричиняє зміну її конформації до спіралеподібної, і як наслідок стягуються в окремі домени аніонні фосфоліпіди та змінюється структура мембрани, а деякі ліпідні молекули зникають з біошару;
- порушення бар'єрної функції мембрани, що призводить до незворотних змін у цитоплазмі.

ПГМГ – це катіонний протимікробний засіб, що має позитивний заряд молекул та швидко зв'язується з цитоплазматичною мембраною, ліпополісахаридними і муреїновими компонентами клітинної стінки, тобто специфічно адсорбується на фосфатовмісних сполуках, а це призводить до повної втрати функціонування мембрани. Ці зміни в бактеріальній клітині є незворотними та провокують лізис. Спороцидна дія засобу становить 0,52 % (мас./об.) за експозиції 90 с і 0,36 % (мас./об.) за експозиції 3 хв. На відміну від хлоргексидину, що не діє на віруси та спори, ПГМГ у концентрації 1–2 % проявляє активність до аденовірусів, ентеровірусів, легіонелл, коліфагів, парагрипу, ротавірусу [69, 70].

Дія полігексаметиленгуанідину зменшується у десятки разів, коли відсутній вільний доступ до фосфоліпідів мембрани. Це виникає тоді, коли бактеріальна клітина оточена спорою або є мікроорганізми, що мають спирто-кислотно-лугостійкі властивості [71].

Мікроорганізми володіють цілим рядом захисних пристосувань, тобто мають здатність формувати резистентність до антибіотиків, антимікробних пептидів, біоцидів. Також сприяють формуванню інших механізмів

уникнення запуску імунної реакції, щоб вижити в організмі господаря, зокрема:

- зміна пептидогліканового шару, складу екзополісахаридів, міжмембранних компонентів периплазматичного простору у грам-негативних бактерій;
- здатність до синтезу протеаз та модифікації цитоплазматичної мембрани і поверхні клітини;
- спеціальні трансмембранні насоси, які спричиняють зміну складу ліпідів;
- зменшення негативного заряду поверхні;
- зміна полінасичуваності жирних кислот мембранних фосфоліпідів тощо.

Але все вище перераховане мало допомагає бактеріям в адаптації до полімерів гуанідину. ПГМГ не є летким та проявляє здатність формувати плівку на поверхнях, що вказує на непотрібність його змивання після проведення дезінфекції. У випадку адаптації до ПГМГ не відбувається перехресної резистентності мікрофлори. ПГМГ не володіє кумулятивною, сенсibiliзуючою, подразнюючою чи шкірно-резорбтивною дією за концентрацій 1–3 %, що в 100 і більше разів перевищують бактерицидне розведення [54].

Середню летальну дозу (DL_{50}) ПГМГ встановив у своїх дослідженнях Asiedu-Gyekye Isaac Julius (2014) у величинах від 500 до 1000 мг/кг. Порівняно з низькомолекулярними аналогами, такими як: хлоргексидин біглюконат, поверхнево активні речовини, альдегіди, хлоровмісні препарати. ПГМГ через полімерну природу похідних гуанідину володіють значно вищою бактерицидною дією [72, 73, 74, 75, 76, 77].

Концентрації розчину полігексаметиленгуанідин гідрохлорид (ПГМГ-ГХ) проявляли бактерицидну дію на грампозитивну мікрофлору в мінімальній бактерицидній концентрації 0,0075 % та щодо грамнегативної – 0,05 %. Деззасіб у рекомендованих робочих концентраціях, які в десятки

разів вищі за бактерицидні, не проявляли токсичної дії на тварин. Після забою і розтину не були виявлені будь-які патологічні зміни. При дослідженні крові морфологічні показники були в межах норми [78].

При застосуванні мил, що містять катіонногрупові поверхнево активні речовини, знижується бактерицидна дія препарату. На практиці також широко використовуються солі ПГМГ – нетоксичні форми з високою ефективністю, що є замінниками бактерицидних елементів таких речовин, як хлорамін, хлор, озон тощо. Дезінфекція вважається ефективно проведеною, якщо знищені патогенні мікроорганізми до рівня санітарно-гігієнічних вимог та відбувається заселення корисною мікрофлорою [79].

Представником частого та дієвого застосування солі ПГМГ є його гідрохлорид – це полімер, високорозчинний у воді, без кольору та запаху, легко дисоціює у водних розчинах з утворенням полікатіонів, має широкий спектр біоцидної активності як щодо грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, плісневих та дріжджоподібних грибів. У концентрації, меншій 1 %, він менше токсичний та шкідливий ніж інші сучасні дезінфектанти. Резистентності мікрофлори до солей полігексаметиленгуанідину не зазначено. Засоби володіють пролонгованою дією та діють за умови зміни рН, мають тривале зберігання і стабільні при транспортуванні, підлягають застосуванню різним способом (обприскування, зрошення, протирання, занурення, замочування, заливання тощо), після використання утворюють плівки з тривалим бактерицидним ефектом [80].

Дезінфекція проводиться з використанням спеціальних генераторів, що розпиляють речовини з утворенням аерозолі. На практиці використовують генератори таких конструкцій: пневматичні (ААП, РССЖ, САГ-1 й інші), дискові (ЦАГ), термомеханічні (ГА-2, TF 95HD) тощо. Для дезінфекції у важкодоступних місцях та невеликих приміщеннях НВП «БіоТестЛаб» пропонує термомеханічний аерозольний генератор TF-35, а також портативні генератори «холодного» туману «NEBULO», які виготовляє компанія «IGEBA». При цьому обов'язково повинні бути закриті всі двері, вікна,

фрамуги, гноєві канали, вентиляційні люки. Температура повітря в приміщенні, де проводиться дезінфекція, повинна бути не нижчою 12°C, а відносна вологість – не менше 60 %. Аерозоль, що виходить з генератора, має температуру довкілля та утворює щільну туманну хмару, що заповнює приміщення. Розрахунки кількості робочих розчинів для дезінфекції здійснюють згідно з настановою до певного генератора. Враховуючи дані до інструкцій генераторів холодного туману, у ветеринарній практиці було зроблено висновок, що в середньому на об'єм приміщення використовується від 1 мл до 30 мл засобу на м³. Аерозольна дезінфекція дає можливість знизити концентрацію діючих речовин [81, 82, 83, 84, 85].

Ефективність проведення дезінфекції залежить від щільності та характеру обсіменіння мікроорганізмів довкілля. Не можна знищувати без потреби мікроорганізми, без урахування їх ланки в екологічній ніші. Твердження, що під час проведення дезінфекції гинуть лише патогенні мікроорганізми, не відповідає дійсності. Дезінфекція знищує як патогенні, так і непатогенні мікроорганізми. У результаті цього на певний час, у місці, де проведено дезінфекцію, виникає повна або часткова відсутність мікроорганізмів. Але відомо, що відсутність мікроорганізмів, яку створили дезінфекцією, має негативний вплив на живі організми та довкілля. Інфекція – це порушення співвідношень між видами мікроорганізмів. Отже, ми свідомо провокуємо розвиток інфекції та патологічних змін в організмі. Тому необхідно перед дезінфекцією проводити мікробіологічні дослідження з кількісного та якісного визначенням мікрофлори в господарстві. На жаль, у практиці ці показники не враховуються, що призводить до зниження якості проведення дезінфекції та підвищення витрат на деззасоби тощо [86, 87, 88, 89, 90].

1.3. Біологічні властивості препаратів Аргентуму

Відомо, що Аргентум є природним протимікробним засобом з широким спектром дії, який у малій концентрації проявляє бактерицидну властивість та має незначну токсичність на організм людини і тварин. Розчин колоїдного

Ag складається з частинок Аргентуму високої частоти 0,999 з електричним зарядом, має велику питому площу поверхні, розмір частинок від 5 нм до 100 нм [91] та характеризуються:

- великою питомою поверхнею;
- малими розмірами та різноманітними формами;
- високим хімічним потенціалом;
- високою адсорбційністю;
- високою здатністю до кумуляції.

Бактерицидна дія цієї речовини проявляється в іонній формі. Колоїдне Срібло діє на бактерії, які є стійкими до багатьох груп сильнодіючих антибіотиків, а резистентність до нього не проявляється. На відміну від синтезованих антибіотиків, які мають руйнівну дію на корисні ферменти організму, іони Ag діють лише на ферменти одноклітинних, які значно відрізняються від перших. Частинки препарату мають здатність зв'язуватися з атомами сірки, що є присутніми в сульфгідрильних групах протеїнів та ферментів, розташованих на поверхнях грампозитивних та грамнегативних бактерій. Срібло проникає крізь мембрану мікроорганізмів, вивільняє Ag^+ , що бере участь в реакції з ферментами кисневого обміну, блокує засвоєння кисню та спричиняє загибель.

Дія іонів Ag на мікробну клітину здійснюється у дві стадії:

- адсорбція;
- активний транспорт іонів у клітину.

Поглинуті іони Ag утримуються у клітині мікроорганізму та спричиняють порушення обміну речовин [61, 63]. Гальмується засвоєння фосфатів, порушуються функції ДНК, відбувається інгібування трансмембранного транспорту органічних і неорганічних сполук.

Зі зменшенням розмірів частинок збільшується ризик токсичності та аргірії. Згідно з науковими літературними джерелами встановлена цитотоксична дія наночастинок Ag (діаметром 7–20 нм) на клітини вже проявляється при концентрації на 30 мкг/мл для фібробластів та 225 мкг/мл

для гепатоцитів. Цитотоксичність пов'язана з проникненням іонів всередину клітини та оксидативним стресом, що виникає після проникнення. Зі збільшенням концентрації та дозування збільшується активність аланінамінотрансферази і знижується активність аспартатамінотрансферази, також знижується концентрація білірубину і креатиніну [92].

Чисте колоїдне Срібло отримують методом аерозолі та іскрової плазми. Також використовують складніші способи: гамма іррадіація, лазерна абляція, хімічна редукція органічними та неорганічними агентами, електронна іррадіація, мікрохвильове процесування, фотохімічні методи, мікрохвильове процесування, термічна декомпенсація тощо [93].

Встановлено концентрацію Ag, що становила 10 мг/л, за якої буде зменшення часу мікробіцидної активності до хвилин. Колоїдне Срібло має протигрибкову дію, противірусну, також проявляє спороцидну дію щодо грибків та пригнічує широкий спектр бактерій, включаючи антибіотикостійкі штами *in vitro* [94, 95].

Препарати Ag мають імуномодельовальні властивості. Встановлено посилення макрофагальної активності, гуморальної імунної системи та посилення функціонування стовбурових клітин. Також покращується робота головного мозку та кровотворних органів, у зв'язку з посиленням окислювальним процесом. Збільшуються імуноглобуліни класів A, M, G та T-лімфоцити. Існують наукові дані, що вживання колоїдного Ag тваринам має позитивний вплив на фізіологічні процеси організму: застерігає від падежу поголів'я, чинить позитивний ефект на санітарно-гігієнічні показники мікроклімату. У тварин спостерігаються прирости у масі, підвищується рентабельність виробництва [96, 97].

1.4. Біоактивність наноаквахелату Аргентуму та Германію

Нанотехнології допомагають впливати на організм на молекулярному й атомному рівнях, що повністю змінює властивості речовин. Це видатне та

сучасне досягнення в науці, що володіє високим економічним та біологічним ефектом [98].

В Україні ветеринарно-медична нанотехнологія почала розвиватися з 2007 року. З часом було вже представлено доцільність використання нанопрепаратів, враховуючи їх фізико-хімічні властивості та біологічний вплив на організм. Науковцями зроблено акцент на застосування цих речовин у ветеринарній медицині та стоїть завдання на подальше дослідження наноречовин та їх впливу на органи, системи органів, екологію [99].

При використанні речовин в нанорозмірних частинках необхідно знати, що існують фізико-хімічні особливості їх властивостей [100, 101]:

- збільшення здатності вступати в хімічні реакції речовин;
- підвищення адсорбційності та каталітичних властивостей;
- малі розміри та різновид форм нанопрепаратів збільшують здатність утворювати комплекси з нуклеїновими кислотами, білками та іншими структурними частинками, вбудовуватися в мембрану, проникати в органели та спричиняти зміну в біоструктурі.

Наноречовини мають розмір менше 100 нанометрів, що дозволяє їх відносити до високих технологій. Частинки такого розміру мають здатність злипатися одна з одною. Щоб цьому запобігти, застосовують речовини, які є дисперсантами, зокрема, водний розчин цитрату амонію, імідазолін, олеїновий спирт. Їх використовують у комплексі з наноречовинами.

Існують причини шкідливої дії вільних наночастинок на організм:

- ймовірність токсичності основної речовини;
- каталітичні властивості;
- специфічність дії речовини, що знаходиться в наностані;
- висока дисперсність та процес взаємодії з живою клітиною.

Наночастинки легко проникають в організм через шкіру, органи дихання, шлунково-кишковий тракт, розповсюджуються по відростках нервових клітин, по ходу кровоносних та лімфатичних судин. Також наноструктури проникають через звичайні захисні бар'єри організму:

плацентарний, шлунковий, гемато-енцефалітний. Перспективне майбутнє нанотехнології у ветеринарній медицині полягає в тому, щоб зводити до нуля вільні наночастинки, а застосовувати у вигляді комбінацій наноаквахелату різних речовин [102].

Наноаквахелат володіють високою біологічною активністю та не проявляють токсичності на живий організм. Наноаквахелат промислово виробляються в Україні та включають в свій клас наноматеріали колоїдних розчинів, гідратованих наноматеріалів, нанокарбоксилати та цитрати металів. Для сумісності з організмом ці речовини стабілізують спиртами, органічними кислотами, складними ефірами, жирами, вуглеводами, амінокислотами, білками, екстрактами біологічних клітин.

На сучасному етапі у ветеринарії наноматеріали широко використовуються і є надзвичайно перспективними у таких галузях:

- знезараження води;
- дезінфекція;
- антимікробні препарати широкого спектра дії;
- використання у хірургії;
- кормові добавки;
- дезінвазія;
- для покращення метаболічних та імунологічних показників стану організму.

З усього вищевикладеного матеріалу можна зробити висновок, що наноматеріали використовуються в дуже різноманітних напрямках ветеринарії і для поглибленого розуміння механізму дії необхідно проводити багатогранні та різносторонні наукові дослідження [103, 104, 105, 106, 107, 108, 109].

Існує класифікація наноаквахелату металів за біологічною дією. Згідно з даними Каплуненка В. Г., Косінова Н. В. наноаквахелат металів з концентрацією 50–100 мг/л поділяють на три групи:

- наноаквахелат металів з високими біоцидними властивостями – наноаквахелат Ag;
- наноаквахелат металів з високими біогенними властивостями – наноаквахелат Cu, Zn, Co, Fe, Ge;
- наноаквахелат металів з високими біоцидними та біогенними властивостями – наноаквахелат Mg.

Ці речовини пройшли цілу низку досліджень з перевірки на цитотоксичність, місцево-подразнюючу, резорбтивну, сенсibilізуючу дії. Та за даними дослідженнями встановлено:

- наноаквахелат належать до 4 класу малонебезпечних речовин;
- повністю відсутня шкірно-резорбтивна, місцево-подразнююча дія навіть на повторному проведенні дослідження;
- при нанесенні наноаквахелату на скарифіковану шкіру прискорюється загоєння ран;
- при аплікації розчинів наноаквахелату на слизову оболонку очей проявляється дуже незначне подразнення, але без сенсibilізуючої дії [110, 111].

Борисевич В. Б., Борисевич Б. В., Каплуненко В. Г., Косінов М. В. провели дослідження впливу наноаквахелату металів, а саме їх наночитратів на основні показники ветеринарно-санітарної експертизи м'ясної продукції. Ці речовини вважаються екологічно безпечними. Адже жодних морфологічних, бактеріологічних, біохімічних, гістологічних відхилень від показників норми у тканинах не було виявлено.

Важливим є метод отримання наноматеріалів, тому що від цього залежить безпечність наноречовини. В Україні використовується метод електроімпульсної та плазмової нанотехнології, що належать до загальної групи абляційних нанотехнологій. Електроімпульсні нанотехнології, зокрема ерозійно-вибухові є найбільш перспективними для одержання наноматеріалів для різного призначення. Особливістю ерозійно-вибухових нанотехнологій є отримання їх за допомогою наночастинок, з поверхневим електричним

зарядом зі знаком мінус, що знаходяться в деіонізованій воді. Цей метод дає можливість отримати висококоординаційні хелатні комплекси металів. Це можна досягнути проведенням електризації наночастинок. У результаті цього сферична форма наночастинок дає змогу отримати рівномірний заряд на її поверхні, а це спричиняє виникнення умов для рівного та щільного оточення наночастинок полярними молекулами води чи іншими наноконпонентами, що є диполями із зарядами зі знаком плюс. У результаті утворюється дуже стійкий комплекс, що забезпечується кулонівськими силами. На основі гідратованих наночастинок можна отримувати й інші наноматеріали для певного призначення, наприклад, з використанням у якості ліганду, що буде заміщувати молекулу води – біологічно активні речовини з класу полісахаридів з широким спектром імунобіологічної активності. Це дає змогу у фармацевтичних препаратах в якості цього носія використовувати біологічно активні речовини, враховуючи потреби клітин живого організму [112, 113].

Отже, в теперішній час встановлені та досліджені дві групи нанобіоматеріалів, що широко використовуються у ветеринарній медицині – це гідратовані та карбоксиловані наночастинок. У гідратованих у якості ліганд виступають молекули води, а у карбоксилованих – карбовані кислоти. Перші отримуються безпосередньо в процесі ерозійно-вибухового диспергування та є основою для отримання інших наноаквахелату. Карбоксиловані наночастинок в якості ліганд використовують молекули біологічно сумісних карбонових кислот, також амінокислоти, білки, вуглеводи [114].

Залежно від молекулярної маси наноматеріали поділяють на три групи:

- рухливі з малою молекулярною масою;
- рухливі зі середньою молекулярною масою;
- нерухливі комплекси.

У першій групі в якості аніонів виступають сполуки багатьох харчових кислот (лимонної, аскорбінової, оцтової, щавлевої та ін.). Ці кислоти

утворюють з нанометалами добре розчинні комплекси, які значно збільшують ступінь біодоступності в живому організмі. Адже саме у тій формі вони присутні та функціонують в організмі, беруть участь в одному з головних енергетичних обмінних циклів – циклі Кребса. Ці сполуки найповніше відповідають вимогам, що пред'являються до інгредієнтів у складах продуктів харчування. Мають науково доведений безпечний вплив на: антиоксидантну, радіопротекторну, серцево-судинну, імунну системи організму. Нанотехнології в сучасному світі широко розвиваються в усіх країнах та в різноманітних сферах. Розробки цих препаратів вже вийшли за межі лабораторних досліджень і активно використовуються на тваринницьких фермах, ветеринарних клініках. До реальних досягнень необхідно віднести розробку антимікробних препаратів на основі наноаквахелату для зовнішнього та внутрішнього використання. Ці речовини не володіють токсичною дією, а проявляють пролонговану антимікробну дію – активні проти всіх типів патогенних мікроорганізмів, вірусів, грибів, спор, паразитів. При використанні цих речовин не формуються резистентні штами. Адже резистентність мікроорганізмів у сучасному світі – велика та глобальна проблема ветеринарної та гуманної медицини. Тому необхідно шукати методи, щоб її подолати. До них можна віднести:

- застосування нових препаратів, з іншою хімічно-молекулярною структурою;
- комбінування антибіотиків з різним принципом механізму дії на певну мікробну клітину;
- не використовувати для лікування антибіотики, до яких вже є зафіксовані резистентні мікроорганізми;
- не використовувати у ветеринарії антибіотики, якими також лікують і людей;
- не використовувати продукти харчування, що містять кількість антибіотиків, які перевищують допустиму норму;
- строго дотримуватися інструкції щодо застосування препарату;

- необхідно визначати чутливість мікроорганізмів до певних антибіотиків [115, 116, 117, 118, 119, 120].

Особливо гострою у ветеринарній медицині є проблема та необґрунтоване використання антибактеріальних препаратів. А це призводить до виникнення резистентності мікроорганізмів. Саме тому перед сучасною ветеринарною медициною стоїть завдання винайдення нових, безпечних з пролонгованою дією препаратів [121, 122, 123, 124].

Вираженою бактерицидною дією володіють наноаквахелат Ag та проявляє синергічну дію щодо інших речовин у складі розчину. Срібло діє як потужний антисептик, до якого не існує звикання мікроорганізмів. Порівняно з антибіотикотерапією сприяє покращенню обміну речовин в організмі та покращенню функціонування печінки, володіє пролонгованою дією. Срібло належить до біогенних елементів, тобто тих, що є постійними компонентами тканин організму. Головний мозок, пігментна оболонка ока, зуби, кістки мають найбільшу кількість цього мікроелемента. Цей елемент у нанорозмірі та аквахелатному поєднанні володіє надзвичайно високою біоцидною здатністю. Ag використовують з лікувальною метою, для знезараження і консервування питної води. Така властивість проявляється через зміни у фізико-хімічних властивостях наночастинок нуль-валентного металевого Ag за рахунок зниження потенціалу іонізації і збільшення площі контактування Ag з бактеріальною флорою. Є встановлені дані, що при додаванні наноаквахелату Ag в раціон тварин з певною концентрацією згідно з вагою тварини сприяє вірогідному позитивному ефекту – збільшенню живої маси, підвищенню продуктивності, покращенню стану здоров'я тварин, що збільшує рентабельність на 30–40 %, а також використання цих препаратів є екологічно безпечним [125, 126, 127, 128].

В якості прикладів тест-штамів, на яких проводилися дослідження з визначення бактерицидних властивостей наноаквахелату Ag використовували золотистий стафілокок, еширихію колі, стрептокок, синьогнійну паличку, протей, сальмонелу. Мінімальні концентрації, за яких

не було росту даних мікроорганізмів на поживних середовищах 1–100 мкг/мл. Наноаквахелат Ag можна використовувати при інфекційних захворюваннях змішаної етіології, а також і при захворюваннях неясної етіології, як з лікувальною, так і з профілактичною метою. Також існують встановлені та науково-практично доведені показники в організмі тварин, що змінюються під час лікування нанохелатами Ag. Відбувається нормалізація гемопоезу, якщо наявні рани то, це – прискорення їх загоєння внаслідок інтенсифікації кровотворення, самоочищення, рубцювання, епітелізації, тобто проявляється стимулювальний вплив на різні сторони морфогенезу раневої репарації. Також проявляється позитивний вплив на імунну систему, зокрема підвищення: кількості лімфоцитів, фагоцитарної та бактерицидної здатності сироватки крові. Отже, задавання цих речовин позитивно впливає на всі показники неспецифічної та специфічної імунної реактивності тварин [129, 130, 131, 132, 133].

Наноаквахелат Ag володіють, окрім бактерицидних, ще віруліцидними, протизапальними, фунгіцидними, спороцидними та протипаразитарними властивостями, здатні спричиняти зменшення кількості титру антитіл до інвазованих хвороб, впливати на яйця гельмінтів. Доведено, що наноаквахелат Ag знищують понад 650 видів шкідливих бактерій, вірусів, грибів, але залишаються відносно толерантними до симбіотичної мікрофлори організму. Порівняно з антибактеріальними препаратами, що проявляють свою дію лише на 5–10 видів мікроорганізмів, пригнічують нормальну мікрофлору та не діють на віруси і гриби. Водночас з бактерицидною дією наноаквахелат Ag мають позитивний вплив на метаболізм хворої тварини [134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143].

В науці існують різноманітні думки щодо принципу механізму бактерицидної, бактеріостатичної та хіміотерапевтичної дії Ag:

- клітина позбавляється життєздатності при адсорбції внаслідок дії електростатистичних сил, які утворюються при взаємодії йонами Ag та бактеріальною клітиною;

- протоплазма бактерій окислюється і руйнується киснем, що є розчиненим у воді. Срібло виконує роль каталізатора;
- срібло руйнує ферменти бактерій, які містять SH- і COOH-групи;
- викликається сріблом інгібіція трансмембранного транспортування йонів Na і Ca;
- утворюються комплекси нуклеїнових кислот з металами, в результаті чого порушується ДНК і, відповідно в результаті втрачається життєдіяльність бактерій;
- також ці дії зумовлені корпускулярними, хвильовими властивостями, що порушують структуру та нормальне функціонування бактеріальної стінки, плазмідів, адгезивної здатності.

Срібло – це не лише мікроелемент, що потрібний для нормальної життєдіяльності та функціонування внутрішніх органів і систем, а також як потужний та дієвий засіб, що бореться з хвороботворними бактеріями та вірусами [144, 145, 146, 147].

Контамінація мікроорганізмами тваринницьких приміщень є неминучим та часто є причиною виникнення хвороб і загибелі тварин. Уникненню цього може сприяти використання препаратів на основі наноаквахелату для аерозольної дезінфекції. Цитрати Ag мають властивість у зв'язку з антистрептококовою дією вбудовуватися в поверхневий шар бетону та створювати на його поверхні наноплівку, з чим і пов'язана пролонгована дія дезінфектанта. Використання аерозольної терапії з використанням наноаквахелату у присутності тварин для профілактики чи лікування є надзвичайно ефективним методом для збереження поголів'я тварин, покращення біохімічних та імунологічних показників крові, підвищення рентабельності. Германій – це мікроелемент, що підвищує функціонування імунної системи, бореться з онкологічними хворобами, має знеболювальну дію. Мікроелемент у 1868 році відкрив німецький хімік К. Вінклер, в організм надходить з їжею, всмоктується в кишечнику [148, 149, 150, 151,

152]. В організмі мікроелемент знаходиться у всіх тканинах та органах і виконує такі функції:

- стимулює роботу імунної системи шляхом вироблення макрофагів та специфічних факторів резистентності;
 - запобігає утворенню пухлин і метастазів;
 - регулює роботу судинних клапанів;
 - збільшує приріст маси;
 - знеболювальна дія пов'язана з припиненням руху електронів по нервових клітинах;
 - володіє сильними протигрибковими, противірусними, протибактеріальними діями, через продукування інтерферону;
 - прискорює загоєння ран та опіків;
 - має протизапальну дію;
 - діє заспокійливо на нервову систему та протисудомно;
 - бере участь у транспорті кисню до клітини;
 - підвищує резистентність організму тварин;
 - проявляє високу антиоксидантну дію;
 - сприяє збільшенню біологічної доступності та кращому засвоєнню кормів в організмі тварин шляхом збільшення співвідношення довжини ворсинок до глибини крипт кишківника;
 - бере участь у білковому, жировому, вуглеводному обміні та активізує роботу ферментів;
 - проявляє гепатопротекторну дію;
 - діє дезінтоксикаційно;
 - підтримує фосфорно-кальцієвий обмін.
 - підтримує кислото-лужний баланс, осмотичний тиск в організмі
- [153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162].

Варто зазначити, що Ge дуже мало в ґрунті через вимивання в океани. В Україні майже вся територія є бідною за кількістю цього мікроелемента в природніх умовах. Тому існує дефіцит в живому організмі цього

мікроелемента. Недостатність Ge призводить до значного імунодефіциту. В цілому світі гостро стоїть проблема правильного задавання мікроелементів тваринам, яку вирішують за рахунок неорганічних солей металів і хелатних сполук, завдяки яким мікроелемент потрапляє в організм у комплексі у вигляді ліганд. Без хелатованих чи цитратних форм цей мікроелемент за структурними та складовими властивостями не засвоїться клітинами організму тварин. У результаті, відбувається накопичення цих речовин у навколишньому середовищі, погіршується екологічний стан, знижується якість продуктів харчування. Високий рівень цього мікроелементу міститься у часнику, злакових, грибах, женьшені [163, 164, 165, 166, 167, 168].

Основні показання для вживання Ge:

- профілактика та лікування інфекційних хвороб;
- боротьба з онкологічними хворобами;
- після тривалого застосування антибіотиків;
- підвищення обміну речовин та стресостійкості живого організму;
- при фізичних навантаженнях;
- стани, що супроводжуються недостатністю кисню;
- стреси;
- перевезення тварин та зміна умов утримання;
- недостатність у раціоні харчування білків, жирів, вуглеводів, мінеральних речовин та вітамінів;
- реабілітаційний період [169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176].

Наноаквахелат Ge отримують методом ерозійно-вибухової технології, що ґрунтується на новітньому фізичному ефекті концентрації високих енергій. Цей метод є основою для біологічної безпечності та доступності в живий організм, а також чистоти речовин порівняно з мікроелементами, що виготовлені на іншій основі [177, 178, 179].

Хелатовані наночастинки металу можуть проникати через мембрану клітин і легко взаємодіяти з органелами клітини, цей процес проявляє високу біологічну активність. При вивченні впливу наноGe на живий організм не

виявлено жодної ембріотоксичної, мутагенної, кумулятивної, тератогенної та канцерогенної дії. Токсикологічно встановлено вищі показники інтенсивності росту щуренят за масою їх тіла у перші 20 діб після народження при вполюванні цитрату Ge в дозі 10 та 20 мкг Ge/кг м. т. Також під час дослідження етіологічної реакції у самиць та самців щурів після відлучення за впливу різних доз Цитрату Ge не виявлено аномальних рухів у тварин контрольної та дослідної груп, та не спостерігалось відхилень у нормах поведінки при дозуванні 10 мкг Ge/кг м. т. Цитрат Ge сприяє змінам показників імунофізіологічного стану організму та імунної системи, що проявляється вищим вмістом імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів, гексоз, зв'язаних з білками, сіалових кислот у крові щурів дослідних груп у дозах у дозах 10, 20, 200, 2000 мкг/к. т. Дослідна речовина у зазначеній концентрації немає токсичного впливу на організм. На основі проведених експериментальних досліджень встановлено, що гостра токсичність при внутрішньошлунковому надходженні в організм цитрату Ge для білих мишей та щурів при невираженій видовій чутливості становить 400 мг/кг [180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187].

Доведено, що препарати Ge мають властивість пригнічувати процес перекисного окиснення ліпідів, захищають фосфоліпідний шар мембрани клітини. Головний мозок, серце, нервові клітини та м'язи є найбільш чутливими до дії його сполук цього мікроелемента. Наноаквахелат Ge та Ag володіють вираженою біологічною ефективністю, терапевтичною та профілактичною дією, мають значний стимулюючий вплив на імунну систему, адже відбувається синтез імуноглобулінів, інтерферонів, інтерлейкінів, В-ланки імунітету, стимуляція вироблення Т-лімфоцитів, НК-клітин та макрофагів [188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197]. Германій володіє здатністю пригнічувати синтез ДНК та РНК збудників інфекційних захворювань [198, 199, 200, 201]. У результаті стимуляції синтезу вищеописаних речовин препарат має протівірусну, протигрибкову, антибактеріальну дію [202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211]. Це дає

змогу широко використовувати хелатовані препарати металів у тваринництві та ветеринарії для лікування, профілактики, підвищення рівня відтворення та живлення тварин. Застосування аерозольної терапії хелатованими сполуками металів є доказовим методом у лікуванні та профілактиці й вимагає широкого поширення і подальшого обґрунтування [212, 213, 214].

1.5. Висновок з огляду літератури

За результатами огляду літератури встановлено, що після 2000 року у розвитку кролівництва України прослідковується значний прогрес, зокрема, на технологічному рівні вирощування тварин, що дало змогу підвищити виробництво продукції у порівнянні з попередніми роками в 19 разів. Проте, з технологічним прогресом у цій галузі прослідковується важлива проблематика сучасного тваринництва назагал і кролівництва зокрема, яка полягає у значному скупченні тварин на обмеженій території господарств, що, в свою чергу, підвищує ризики виникнення хвороб тварин, в тому числі особливо небезпечних інфекційної етіології.

У цьому плані важливу роль відіграє ветеринарно-санітарний стан тваринницьких приміщень, зокрема рівень їх контамінації умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами, які за певних умов можуть спровокувати виникнення різноманітних хвороб.

Дезінфекція у цьому плані є найважливішим напрямом профілактики і боротьби зі заразними хворобами, яка попереджує значні економічні збитки в результаті інфекції. Проте патогенна мікробіота володіє здатністю адаптуватися до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Іншим важливим проблемним чинником є дотримання вимоги звільнення приміщення перед дезінфекцією, що спричиняє додаткові значні економічні затрати. Зважаючи на це, а також на недостатній рівень регламентації компонентів дезінфікуючих засобів виникає потреба у впровадженні нових безпечних, високоефективних, економічно доцільних діючих речовин

дезінфікуючих засобів, які б можна було застосовувати в присутності тварин за аерозольної дезінфекції.

Аерозольне застосування використовується у ветеринарній практиці також для задавання профілактичних і лікарських препаратів за патології тварин. Тому у цьому плані було б цікавим зкомбінувати ефект аерозольної дезінфекції в присутності тварин з профілактичним задаванням біостимулюючих препаратів.

Сучасним прогресивним біоцидом у цьому плані можна б було використати полігексаметиленгуанідину (ПГМГ), що являє собою полімерну сполуку гуанідину, яка володіє вираженою бактерицидною дією та є ефективним вирішенням багатьох проблем боротьби з інфекційними хворобами. ПГМГ є екологічно безпечною речовиною з пролонгованою дією, тривалим терміном зберіганням, стабільністю при перевезенні, зручністю у застосуванні та можливістю використання в присутності тварин.

Включення ж до складу аерозольного дезінфектанта наноаквахелату Аргентуму і Ge, відомих своєю бактерицидною та імунопротективною дією, а також позитивним впливом на метаболічні процеси, сприяло б посиленню бактерицидної активності нового біоциду з біостимулюючою дією.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали досліджень

Дисертаційна робота була виконана впродовж 2021–2025 років на кафедрі мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Окремі дослідження були проведені у Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок та Тернопільській дослідній станції Інституту ветеринарної медицини НААН України. Виробничі дослідження проводилися на кролегосподарстві ФОП Максимів Надія Михайлівна с. Загір'я Рогатинського району Івано-Франківського обл. (поголів'я – 8 000 кролів, порода Термонська біла).

Лабораторні токсикологічні дослідження експериментального деззасобу «РабітДез» проводились на щурах-самцях лінії *Vistar* масою (180-200) г, а виробничі випробування на кролях Термонської білої породи впродовж 3 місяців.

Для проведення досліджень використовували стандартизовані штами тест культури наступних мікроорганізмів:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923;
- *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50);
- *Candida albicans* ATCC 885-653;
- *Bacillus subtilis* ATCC6633.

Початково за результатами теоретичного моніторингу сучасних та безпечних бактерицидних препаратів, які використовуються при розробці аерозольних дезінфектантів, а також імуномодельюючих препаратів і препаратів, які збільшують експозицію зависі аерозолі біоциду було підібрано перспективні діючі речовини, які формували б склад нового експериментального комплексного деззасобу для аерозольної дезінфекції в присутності тварин з пролонгованою експозицією зависі аерозолі та імуномодельюючими та біостимулюючими властивостями.

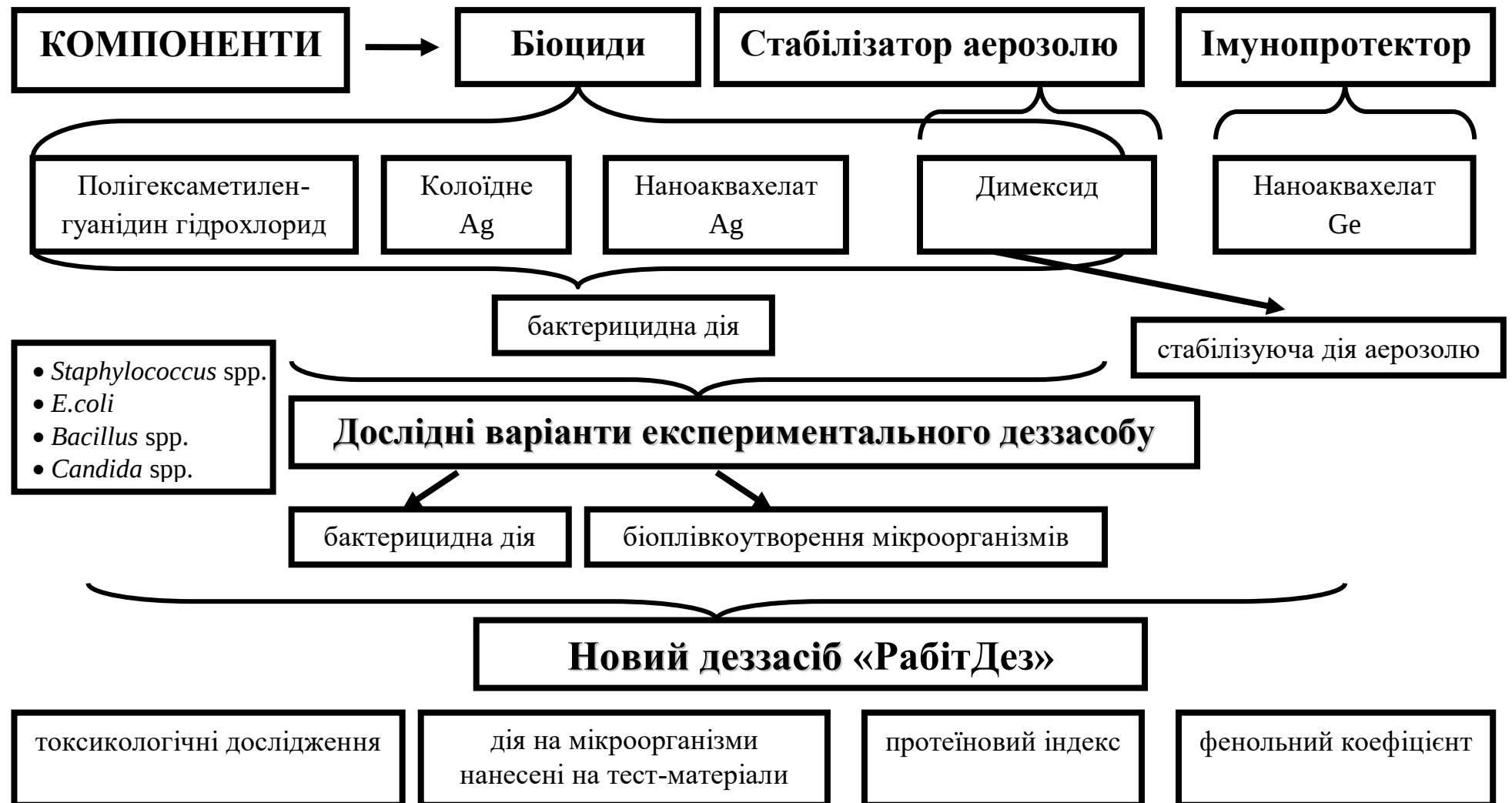


Рис.2.1. Схема I етапу досліджень.

Розроблення нового деззасобу для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності тварин

Експериментна частина роботи виконана у два етапи (рис. 2.1 і 2.2):

1. розроблення нового дезінфектанта для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності тварин;
2. виробничі випробування експериментального деззасобу «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності тварин.

На I етапі досліджень *in vitro* у лабораторних умовах досліджували бактерицидну дію розчину наноаквахелату Ag та розчину колоїдного Ag на тест-культурах мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* дифузійним методом згідно рекомендацій Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широкобоков В. П. (2004) [215].

З метою оцінки бактерицидних властивостей підібраних діючих речовин експериментального деззасобу визначали їх мінімальну бактерицидну концентрацію стосовно вказаних вище тест-культур мікроорганізмів в розрізі 24 год, 20 хв та 40 хв, а також пролонгуючу дію на завись аерозолію згідно рекомендацій Коваленко В.Л. (2019) [216]. За результатами дослідження, а також даними літератури щодо імуномодельюючих та біостимулюючих препаратів було сформовано 4 дослідні варіанти експериментального деззасобу «РабітДез», в склад яких входили наступні діючі речовини у відсоткових долях (табл. 2.1):

Таблиця 2.1

Дослідні варіанти експериментального деззасобу «РабітДез»

ВАРІАНТ			
1	2	3	4
ПГМГ-ГХ – 5 %	ПГМГ-ГХ – 10 %	ПГМГ-ГХ – 15 %	ПГМГ-ГХ – 20 %
ДМСО – 20 %	ДМСО – 20 %	ДМСО – 20 %	ДМСО – 20 %
НХ Ag – 0,5 %	НХ Ag – 0,5 %	НХ Ag – 0,5 %	НХ Ag – 0,5 %
НХ Ge – 5 %	НХ Ge – 5 %	НХ Ge – 5 %	НХ Ge – 5 %
вода до 100 %	вода до 100 %	вода до 100 %	вода до 100 %

В подальшому визначали мінімальну бактерицидну активність кожного з 4 пропонованих варіантів експериментального деззасобу «РабітДез» згідно

рекомендацій Коваленко В.Л (2019) [216], а також активність стосовно тест-культур мікроорганізмів в біоплівкових формах згідно рекомендацій Кухтина М.Д. та ін. (2020) [217]. На підставі отриманих результатів визначали оптимальне співвідношення діючих речовин експериментального деззасобу «РабітДез» та визначали його робочу концентрацію.

Новостворений деззасіб «РабітДез» для аерозольної дезінфекції в присутності тварин перевіряли на біотичність та бактерицидну ефективність шляхом проведення:

1. визначення мінімальної бактерицидної дії на музейні штами мікроорганізмів, нанесені на тест-матеріали;
2. дослідження протеїнового індекса;
3. встановлення фенольного коефіцієнта;
4. токсикологічних досліджень

згідно рекомендацій Якубчак О. М., Хоменко В. І., Коваленко В. Л. (2005) [218], Косенко М. В., Малик О. Г., Коцюмбас І. Я. (1997) [219], Коцюмбас І. Я. та ін. (2006) [220], Влізло, В. В., Федорук, Р. С., Ратич, І. Б. (2012) [221], а також міжнародних стандартів [222, 223].

На II етапі досліджень перевірялась ефективність новоствореного експериментального дезінфікуючого засобу «РабітДез» з пролонгованою експозицією зависі аерозолі та імуномодуючим є у виробничих умовах кролего господарства, які забезпечують реальну його характеристику й визначають безпосередню ефективність дезінфікуючого засобу.

Експериментальний деззасіб «РабітДез» у виробничих умовах перевіряли у 4 напрямках:

1. дослідження бактерицидної активності;
2. визначення рівня імуномодуючого впливу;
3. встановлення впливу на гематологічні маркери стану організму;
4. встановлення впливу на біохімічні маркери стану організму.

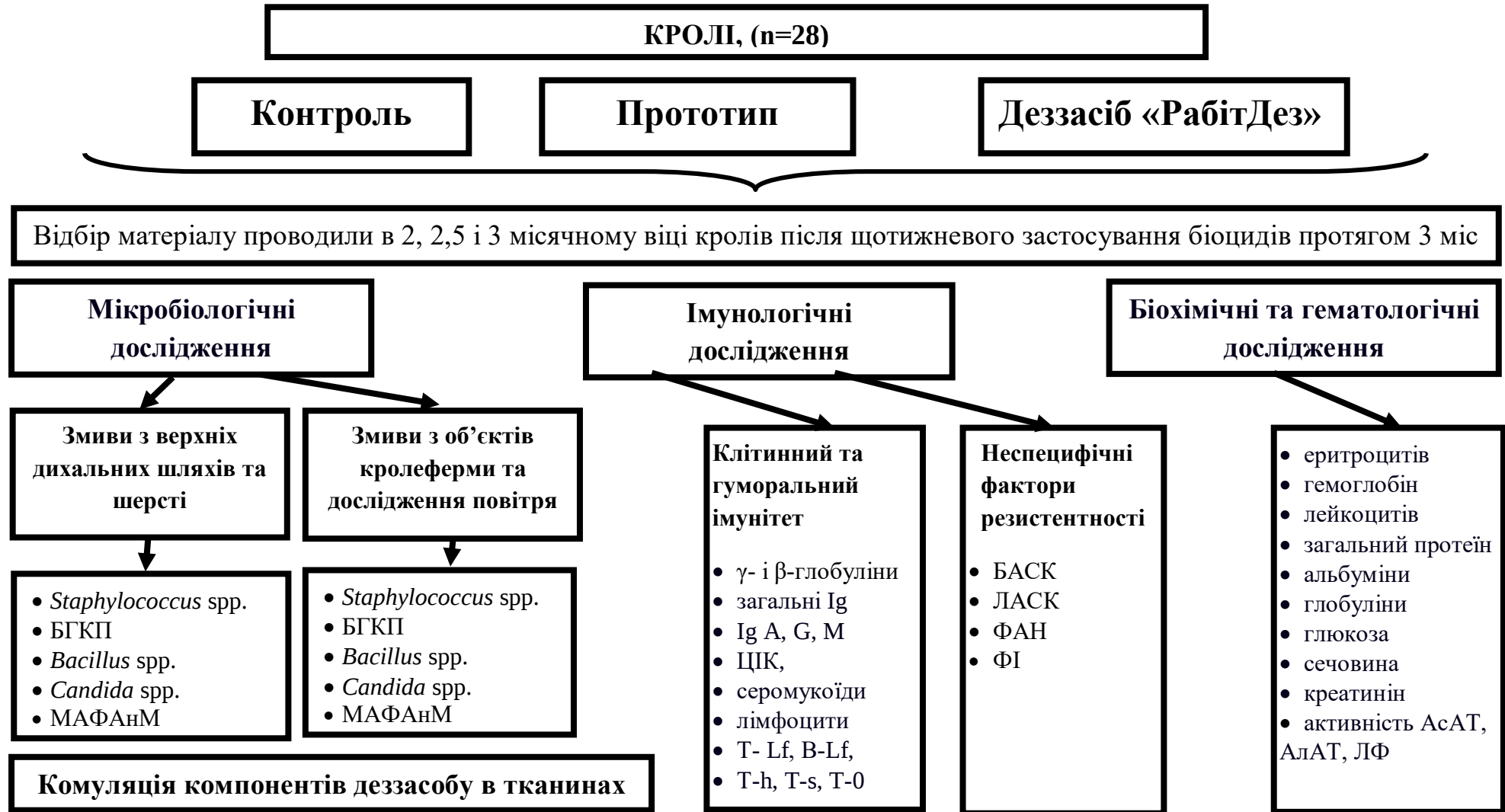


рис.2.2. Схема II етапу досліджень.

**Виробничі випробування експериментального деззасобу «РабітДез»
для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності тварин**

Оскільки експериментальний деззасіб «РабітДез» застосовується в присутності тварин було доцільним визначити його сануючі бактерицидні властивості стосовно мікробіоти шерсті та верхніх дихальних шляхів на прикладі *Staphylococcus* spp., БГКП, *Bacillus* spp., *Candida* spp. та МАФАНМ згідно рекомендацій Якубчак О. М., Хоменко В. І., Коваленко В. Л. (2005) [218]. Змиви з шерсті та носових ходів тварин дослідних груп відбирали через дві години після аерозольної дезінфекції експериментальними деззасобами в кролятниках.

Окрім цього, досліджувались змиви з об'єктів кролеферми (підлога, стіни, годівниці, вікна) згідно ДСТУ 8020:2015 Приміщення тваринницькі. Методи визначання ефективності дезінфекції [224] та повітря на бактерицидну ефективність експериментального деззасобу «РабітДез» згідно рекомендацій Коваленко В. Л., Якубчак О. М., Яценко М. Ф. (2010) [225].

Для цього в експерименті було сформовано три групи по 28 кролів у кожній: 1 групі тварин проводили аерозольну дезінфекцію біоцидом «РабітДез», 2 групі – прототипом «Зоодізін» і контрольна група кролів, які не піддавалася дезінфекції.

Аерозольна обробка деззасобами «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» проводилась робочими розчинами 2 % концентрації протягом 30 хв. Аерозольну обробку проводили за допомогою генератора холодного туману «Stif Germany CFM-5» згідно постанови.

Також седиментаційним методом досліджували проби повітря у кролятниках до аерозольної дезінфекції дослідними деззасобами і через дві години після її завершення згідно рекомендацій Коваленко В. Л., Якубчак О. М., Яценко М. Ф. (2010) [225].

Для проведення імунологічних, гематологічних та біохімічних досліджень, які характеризують стан організму та біотичність експериментального деззасобу «РабітДез» для дезінфекції в присутності тварин, було сформовано контрольну та чотири дослідні групи по 10 кролів у кожній: 1 експериментальній групі тварин проводили аерозольну

дезінфекцію прототипом «Зоодізін», 2 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину та димексиду, 3 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелату Ag, 4 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag і Ge (остаточний варіант експериментального біоциду «РабітДез») і контрольна група кролів, які не піддавалася дезінфекції (табл. 2.2).

Аерозольна обробка деззасобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» проводилась робочими розчинами 2 % концентрації протягом 30 хв. Аерозольну обробку проводили за допомогою генератора холодного туману «Stif Germany CFM-5» згідно настанови щотижнево протягом 3 місяців.

Після аерозольної дезінфекції кролятників вказаними деззасобами з крайової вени вуха у період 2, 2,5 та 3 місяців вирощування кролів відбирали кров та проводили імунологічні, біохімічні та гематологічні дослідження.

Таблиця 2.2

**Схема вивчення впливу експериментальних деззасобів
на організм кролів**

Дослідні групи	Дезінфектанти	Період застосування, міс.	Термін дослідження, міс.		
		3	2	2,5	3
		Кількість кролів для дослідження			
К	–	10			
I	Прототип «Зоодізін»	10			
II	ПГМГ+ДМ	10			
III	ПГМГ+ДМ+НХ Ag	10			
IV	Деззасіб «РабітДез» (ПГМГ+ДМ+НХ Ag+НХ Ge)	10			

Оскільки, деззасіб «Рабітдез» ми пропонуємо застосовувати для аерозольної дезінфекції приміщень за присутності кролів, необхідно було провести дослідження дезінфікуючого засобу на здатність до кумуляції у органах та м'язах кролів.

2.2. Методи досліджень

Початковим етапом досліджень *in vitro* було встановлення бактерицидної дії розчину наноаквахелату Ag та розчину колоїдного Ag на тест-культурах мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* дифузійним методом згідно Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широкобоков В. П. [215]. Цей метод базується на здатності дослідних речовин дифундувати з лунок в агарове середовище, на яке проводиться посів 1 мл суспензії тест-культури мікроорганізмів (10^7 мікробних тіл на 1 мл). Після 24 годинної інкубації за температури 37°C здійснювали оцінку результатів шляхом вимірювання діаметру зони затримки росту мікроорганізмів за наступними критеріями:

- відсутність зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також затримка до 10 мм вказує на відсутність чутливості мікроорганізмів до препарату;
- зона затримки росту діаметром 10-15 мм вказує на низьку чутливість культури до досліджуваної антибактеріальної речовини;
- зона затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюється як показник чутливості мікроорганізму до досліджуваної речовини;
- зона затримки росту більше 25 мм свідчить про високу чутливість мікроорганізму до експериментальних препаратів.

Далі, проводили вивчення бактерицидних властивостей полігексаметиленгуанідину, наноаквахелату Ag, димексиду методом серійних розведень з метою встановлення ступеню розведення досліджуваних речовин, в яких було візуально відзначено відсутність видимого росту (загибель тест-культур мікроорганізмів) у порівнянні з контролем за найменшої концентрації речовин з метою визначення

орієнтовної бактерицидної концентрації первинна часова експозиція у цих дослідженнях становила 24 години. Після цього часова експозиція була понижена до 20 хв та 40 хв для наближення умов досліду до виробничих умов проведення дезінфекції. Створення градієнту концентрації дослідних речовин проводили згідно методичних рекомендацій згідно рекомендацій Коваленко В. Л. (2019) [216], а далі додавали по 0,5 мл суспензії тест-культур мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, що містили $1,0 \times 10^9$ мікробних тіл на 1 мл та витримували відповідно до терміну експозиції.

Дослідження щодо впливу різних концентрацій деззасобу на мікроорганізми у біоплівках, з подальшим проведенням посівів на поживні середовища для підрахунку кількості мікроорганізмів, проводили згідно методичних рекомендацій Кухтин М.Д. та ін. (2020) [217]. Також встановлено вплив діючих речовин на музейні штами мікроорганізмів нанесених в об'ємі 1 мл двох мільярдної однодобової культури кожного з мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* до повного висихання на тест-матеріали, а саме: оцинкована сталь, нержавіюча сталь, дерево та кахель, згідно рекомендацій Якубчак О. М., Хоменко В. І., Коваленко В. Л. (2005) [218].

Визначення фенольного коефіцієнту та протеїнового індексу проводили також згідно рекомендацій Якубчак О. М., Хоменко В. І., Коваленко В. Л. (2005) [218], дотримуючись методу послідовних розведень з використанням тест-культур мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*.

Визначення стійкості аерозолі у повітрі проводили після розпилення дослідного деззасобу генератором холодного туману «Stif Germany CFM-5». Робочий розчин розпилювали у дозі 1 л дезінфектанта на 10 м² площі упродовж 6 хвилин. Стійкість туману оцінювали за двома параметрами: видимого холодного туману та відчуття вологості за відсутності видимого туману згідно з настановою до даного генератора.

Токсикологічні дослідження включали визначення гострої та хронічної токсичності засобу і його робочого розчину, яке проводили на щурах лінії

Вістар віком 3 місяці масою 170–200 г в орієнтовному та розгорнутому досліді; середньої летальної дози ЛД₅₀– методом Кербера [219, 220]. Впродовж дослідів ми проводили спостереження за поведінкою та клінічним станом тварин усіх дослідних груп. Експериментальні дослідження на тваринах були проведені з урахуванням усіх принципів біоетики. Утримання та догляд за даними тваринами здійснювалися згідно з рекомендаціями для даного виду. Вивчення наскірної токсичності “РабітДез” за тривалого застосування проводили згідно з OECD №410 (Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study) [222]. Досліджуваний препарат наносили як можна рівномірніше на підготовлену дорсальну поверхню шкіри щонайменше на 10% від загальної площі поверхні тіла. Досліджуваний препарат тримали в контакті зі шкірою за допомогою пористої марлевої пов'язки та неподразливої стрічки, щоденно упродовж 6 годин. Деззасіб “РабітДез” наносили на шкіру, щоденно, упродовж 28 діб. Після закінчення періоду експозиції залишки досліджуваного препарату видаляли, використовуючи воду. Далі тварини підлягали інгаляційному ефірному наркозу. З кожної групи шляхом тотального знекровлення були відібрані та досліджені проби крові від тварин з вивченням хронічної шкірної токсичності. Щоб визначити токсичний вплив засобу на організм щурів ми досліджували гематологічні, біохімічні показники крові та вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів.

Для гематологічних досліджень використовували кров стабілізовану ЕДТА, а для біохімічних досліджень – сироватку крові. В стабілізованій крові визначали: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокрит, кількість лейкоцитів, MCH, MCV, MCHC – за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18. У сироватці крові визначали: загальний протеїн за допомогою рефрактометра ІРФ-22, активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинінкінази (КК), вміст креатиніну, сечовини, холестерину, альбуміну з допомогою

напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 з використанням стандартних наборів фірми Human.

Дослідження з визначення гострої наскірної токсичності “РабітДез” проводили відповідно до методичних рекомендацій “Гостра наскірна токсичність: процедура фіксованої дози” OECD № 402 [223]. Для досліду використовували здорових, молодих тварин з непошкодженою шкірою, масою тіла 170 –200 г. Після нанесення дослідного засобу спостереження за тваринами вели 14 діб.

Під час проведення виробничого експерименту застосували наступні види досліджень:

- Клінічні: спостереження за загальним станом кролів [220].
- Мікробіологічні: змиви з шерсті та носових ходів тварин, змиви з стін та вікон господарства, підлоги клітки та годівниць досліджували згідно рекомендацій Якубчак О. М., Хоменко В.І., Коваленко В.Л. (2005) [218] та ДСТУ 8020:2015 Приміщення тваринницькі. Методи визначання ефективності дезінфекції [224]. Посіви проводили на спеціальні середовища: для БГКП – середовище Ендо, для мікроорганізмів роду *Staphylococcus* – сольовий агар, для грибів роду *Candida* – середовище Сабуро, для МАФАНМ – м'ясо-пептонний агар.
- Дослідження повітря до та після дезінфекцій проводили методом седиментації у кролятниках до аерозольної дезінфекції деззасобом «РабітДез» та прототипом і через дві години після її завершення згідно рекомендацій Коваленко В.Л., Якубчак О.М., Яценко М.Ф. (2010) [225].
- Імунологічні: визначення загальної кількості лімфоцитів, Т – лімфоцитів, В – лімфоцитів, Т – хелперів, Т – супресорів, 0-клітин), загальної кількості імуноглобулінів, Ig G, M, A, серомукоїдів, бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові, фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу за методиками описаними Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. (2012) [221]. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів визначали за методом Гриневич Ю. А. (1981) [226].

- гематологічні та біохімічні: визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, вмісту гемоглобіну, креатиніну, глюкози, сечовини, загального протеїну та його фракцій, активності аспартатамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1), аланінаміно-трансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2), лужної фосфатази (ЛФ, КФ 3.1.3.1) проводили згідно методик, писаних Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. (2012) [221].

Деззасіб «РабітДез» ми пропонуємо застосовувати для аерозольної дезінфекції приміщень за присутності кролів. Тому виникає необхідність дослідити цей дезінфікуючий препарат на здатність до кумуляції у органах та м'язах кролів. З метою дослідження деззасобу «РабітДез» на здатності до кумуляції у органах та м'язах кролів після проведення дезінфекції у приміщенні після 3 місяців експерименту відібрано кролі для визначення залишкових кількостей препарату у м'язах і внутрішніх органах. Кролів на дослідження відбирали по 5 голів через 12, 24, 36 та 48 год від часу закінчення дезінфекції. Після зняття шкіри з кролів проводили розріз м'язової тканини, печінки і нирки, після цього вставляли у розрізи на 30 хв стерильні диски виготовлені з фільтрувального паперу. Потім просочені диски наносили на МПА, який попередньо був засіяний музейним штамом *Bacillus subtilis* ATCC 6633. У контролі використовували диски, які були просочені біоцидом «РабітДез» у концентрації 0,003% (позитивний контроль №1) та диски, які були замочені в стерильній воді (негативний контроль №2). Засіяні чашки Петрі з дисками ставили в термостат на інкубацію за температури + 30°C протягом 18 - 24 год. Після цього визначали зону затримки росту бацил навколо дисків. У випадку наявності зони затримки росту тест-культури результат вважався позитивним (у м'язах та органах накопилися залишки нашого експериментального дезінфікуючого засобу «РабітДез» – препарат проявляє властивість до кумуляції і необхідно визначати час його виведення). Відсутність затримки росту навколо дисків відібраних із м'язів та органів та навколо негативного контролю вказує на те, що препарат не акумулюється в органах і м'язах [227, 228].

Результати досліджень обробляли статистично з використанням програми Microsoft Excel 2021 (for Windows 10). Результати, отримані в роботі, статистично обраховані з визначенням середньої (M) та відхиленням від середньої (m). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стюдента.

Експериментальні дослідження на тваринах проводили з урахуванням основних принципів біоетики із дотриманням вимог чинного законодавства України №3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження», Директиви Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific); «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), декларації «Про використання тварин у біомедичних дослідженнях» (Association, 2006).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Розроблення нового дезінфектанта для аерозольної дезінфекції

кролятників за присутності тварин

3.1.1. Оцінка бактерицидних властивостей біоцидів для розроблення композиції експериментального дезінфікуючого засобу

У теперішній час є значна кількість дезінфікуючих препаратів, які застосовуються у різних галузях сільського господарства. Водночас мікроорганізми досить швидкими темпами виробляють стійкість до уже існуючих біоцидів. Тому науковці в галузі дезінфектології йдуть двома шляхами: 1) синтез нових хімічних речовин, які проявляють біоцидні властивості та можуть бути застосовані у найбільш поширених галузях (медицина, ветеринарія, харчова промисловість); 2) розроблення нових дезінфікуючих засобів шляхом поєднання уже відомих і широко досліджених хімічних речовин, як наслідок створюються нові композиції з високою бактерицидною активністю та багатоцільовим механізмом дії. Очевидним є те, що другий шлях має більше переваг над першим, оскільки він набагато дешевший, менш трудомісткий та затратний у часі. Проте такий підхід також повинен мати значне теоретичне та практичне підґрунтя і бути досліджений за всіма показниками, як в умовах *in vitro*, так і в умовах *in situ*.

У такій специфічній галузі, як кролівництво, за результатами проведеного огляду літератури актуальними і економічно обґрунтованими до застосування є дезінфікуючі препарати, які можна використовувати за умови присутності тварин. Оскільки кролики вирощуються практично без зміни середовища свого існування тому необхідно, щоб розроблені дезінфікуючі засоби зменшували контамінацію мікроорганізмів у повітрі приміщення та на поверхнях кліток, не проявляли токсичний вплив на організм різних вікових груп тварин і не зменшували інтенсивність приросту.

Отже, проаналізувавши дані літератури нами для розроблення дезінфікуючого засобу, який буде використано у кролівництві було обрано добре відомі дезінфікуючі субстанції, зокрема, полігексаметиленгуанідину гідрохлорид (20 % водний розчин, Марка «А») (ПГМГ) і наноаквахелат Ag. Дані речовини планується поєднати з диметилсульфоксидом (димексид) для тривалого підтримання аерозолі засобу в повітрі приміщень та наноаквахелатом Ge для стимулювання імунітету тварин.

Отримані порівняльні результати бактерицидної дії колоїдного Ag та наноаквахелату Ag стосовно тест-культур *S. aureus*, *E. coli* та *B. subtilis* в дифузійному методі (табл. 1) демонструють, що 0,1 % розчин наноаквахелату Ag володіє вищою бактерицидною активністю на дослідні штами тест-культур мікроорганізми в порівнянні з 10 % розчином колоїдного Ag. Діаметр зони затримки росту *S. aureus* за дії 10 % розчину колоїдного Ag становив $14,8 \pm 0,3$ мм, що вказує на низьку чутливість, а за дії 0,1 % розчину наноаквахелату Ag цей показник становив $18,8 \pm 0,2$ мм, що є ознакою чутливості даного мікроорганізму навіть при нижчій концентрації розчину наноаквахелату Ag в порівнянні з розчином колоїдного розчином.

Діаметр затримки росту *B. subtilis* під впливом наноаквахелату Ag був на 35 % більше ніж за дії колоїдного Ag. Розчин колоїдного Ag спричинив затримку росту *B. subtilis* в діаметрі $14,0 \pm 0,3$ мм, що класифікується як низька чутливість, а наноаквахелату Ag у $18,9 \pm 0,4$ мм, що є ознакою чутливості.

Бактерицидна дія 0,1 % розчину наноаквахелату Ag на тест-культуру *E. coli* асоціювалась з діаметром затримки росту у $25,7 \pm 0,1$ мм, що розцінюється як показник високої чутливості мікроорганізму до досліджуваної речовини, в порівнянні з 10 % розчином колоїдного Ag, що проявив затримку росту *E. coli* у діаметрі $22,3 \pm 0,2$ мм.

Таблиця 3.1

Бактерицидна дія колоїдного Ag та наноаквахелату Ag стосовно тест-культур *S. aureus*, *E. coli* та *B. subtilis* в дифузійному методі, n=5.

Дослідна речовина	Діаметр зони відсутності росту тест- культур мікроорганізмів, мм		
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>
10 % розчин колоїдного Ag	14,8 ± 0,3	22,3 ± 0,2	14,0 ± 0,3
0,1 % розчин наноаквахелату (цитратів) Ag	18,8 ± 0,2	25,7 ± 0,1	18,9 ± 0,4

Саме тому, для подальших досліджень на другому етапі суспензійним методом обрали наноаквахелат Ag, які виявились ефективнішим порівняно з колоїдним сріблом.

Як видно з таблиці 3.2, штам *E. coli* був чутливіший до дії полігексаметиленгуанідин гідрохлориду, порівнюючи з штамами *S. aureus* та *C. albicans*. Оскільки, мінімальна бактерицидна концентрація біоциду відносно даних мікроорганізмів становила, в середньому 0,002343 %, то за концентрації 0,003125 % розчину росту тест-культур не спостерігали. Мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду відносно клітин *E. coli* була на одне розведення нижча, ніж відносно *S. aureus* і в середньому становила 0,001171 %.

Тому, на другому етапі дослідження бактерицидної дії було визначено мінімальну інгібуючу концентрацію полігексаметиленгуанідин гідрохлориду та цитрату Ag для створення композиції дезінфікуючого препарату. Результати дослідження мінімальної бактерицидної концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду у суспензійному методі протягом 24 годин дії щодо обраних тест-культур бактерій наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду у суспензійному методі за інкубації протягом 24 год, n=3

№ з/п	Концентрація діючої речовини, %	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
1	0,1	—	—	—
2	0,05	—	—	—
3	0,025	—	—	—
4	0,0125	—	—	—
5	0,00625	—	—	—
6	0,003125	—	—	—
7	0,001562	+	—	+
8	0,00078	+	+	+
9	0,000390	+	+	+
10	Контроль (стерильна вода)	+	+	+

Примітка. Тут і в наступних таблицях «+» – наявний ріст мікроорганізмів; «-» – відсутній ріст мікроорганізмів.

Як видно з табл. 3.2, що штам *E. coli* був чутливіший до дії полігексаметиленгуанідин гідрохлориду, порівнюючи з штамами *S. aureus* та *C. albicans*. Оскільки, мінімальна бактерицидна концентрація біоциду відносно даних мікроорганізмів становила, в середньому 0,002343 %, то за концентрації 0,003125 % розчину росту тест-культур не спостерігали. Мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду відносно клітин *E. coli* була на одне розведення нижча, ніж відносно *S. aureus* і в середньому становила 0,001171 %.

Отже, у випадку цілодобового контакту клітин мікроорганізмів з полігексаметиленгуанідин гідрохлоридом, який міститься у водному розчині, мінімальна бактерицидна концентрація є досить низькою щодо обраних тест-штамів мікроорганізмів.

Другою біоцидою речовиною, яку плануємо взяти для посилення бактерицидного ефекту дезінфікуючого засобу, буде цитрат Ag. Тому, було визначено його мінімальну бактерицидну концентрацію (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Мінімальна бактерицидна концентрація наноаквахелату (цитрату) Ag
у суспензійному методі за інкубації протягом 24 год, n=3**

№ з/п	Концентрація діючої речовини, %	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
1	0,02	—	—	—
2	0,01	—	—	—
3	0,005	—	—	—
4	0,0025	—	—	—
5	0,00125	+	—	+
6	0,000625	+	+	+
7	0,0003125	+	+	+
8	Контроль (стерильна вода)	+	+	+

З результатів табл. 3.3 також спостерігаємо вищу стійкість клітин *S. aureus* та *C. albicans*, порівнюючи з бактеріями *E. coli* за впливу цитрату

Ag. Так, мінімальна бактерицидна концентрація відносно впливу на грампозитивні мікроорганізми взяті у дослід, в середньому становила 0,001875 %, а щодо дії на бактерії *E. coli* – 0,00093 %. Тобто для забезпечення бактерицидної дії цитрату Ag в ідеальних лабораторних умовах необхідно, щоб його концентрація була не меншою, як 0,001 %.

Дезінфікуючі засоби, які проявляють швидкий бактерицидний ефект вважаються найбільш перспективними і ефективними для застосування на виробництві. Під час застосування у тваринницьких приміщеннях для надійної і якісної дезінфекції зазвичай дезінфікуючі засоби розпилюють за допомогою генераторів гарячого або холодного туману. За таких обставин аерозоль деззасобу може швидко осідати і втрачати свою активність. Тому нами було досліджено мінімальну бактерицидну концентрацію двох вище наведених біоцидів у суспензійному методі протягом 20 та 40 хв дії. Результати наведено в табл. 3.4 та 3.5

Як видно з табл. 3.4, що час тривалості контакту розчинів полігексаметиленгуанідин гідрохлориду з клітинами мікроорганізмів впливав на величину мінімальної бактерицидної концентрації. Так, через 20 хвилин дії біоциду мінімальна бактерицидна концентрація відносно бактерій *S. aureus* становила, в середньому 0,0046 %, а протягом 40 хв дії полігексаметиленгуанідину концентрація за якої був відсутній ріст мікроорганізмів, в середньому становила 0,0023 %, тобто зменшувалася у 2 рази ($p < 0,001$). Водночас, при п'ятикратній повторюваності дослідів у трьох зразках розчину виявляли поодинокі колонії *S. aureus* у кількості $12,6 \pm 0,7$ КУО/мл.

Аналогічний вплив часу дії відмічали і відносно бактерій *E. coli*, де мінімальна бактерицидна концентрація була нижча, ніж у досліджених культур *S. aureus*. Так, протягом 20 хв дії бактерицидна концентрація, в середньому становила 0,0023 %, а через 40 хв впливу зменшувалася, в середньому до 0,0011 %, тобто у 2 рази ($p < 0,001$). Мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідину протягом 20 і 40 хв дії відносно

дріжджів суттєво не відрізнялася, порівнюючи з впливом на золотистий стафілокок.

Таблиця 3.4

Мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду у суспензійному методі протягом 20 та 40 хв дії, n=5

№ з/п	Концентрація діючої речовини, %	Час дії на культури мікроорганізмів, хв					
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
		20	40	20	40	20	40
1	0,1	—	—	—	—	—	—
2	0,05	—	—	—	—	—	—
3	0,025	—	—	—	—	—	—
4	0,0125	—	—	—	—	—	—
5	0,00625	—	—	—	—	—	—
6	0,003125	+	—	—	—	+	+
7	0,001562	+	+	+	—	+	+
8	0,00078	+	+	+	+	+	+
9	0,000390	+	+	+	+	+	+
10	Контроль (стерильна вода)	+	+	+	+	+	+

Отже, з результатів дослідів видно, що при конструюванні композиції дезінфікуючого засобу необхідно орієнтуватися на мінімальну бактерицидну концентрацію полігексаметиленгуанідин гідрохлориду у робочому розчині, яка б була ефективна щодо культур грампозитивних і грамнегативних

мікроорганізмів протягом часу дії не більше 20 хв. Дезінфікуючі засоби переважно використовують у концентрації 1 % розчину (від 0,5 до 2,0 %, залежно від об'єкта обробки). Враховуючи, що мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду для усіх дослідних тест-культур мікроорганізмів протягом 20 хвилин була 0,00625 %, то відповідно у концентрованому засобі його вміст повинен бути 0,625 %, тобто приблизно 1 %. Згідно з Європейськими вимогами щодо розробки нових дезінфікуючих препаратів для запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів до антимікробних речовин рекомендується у засобах збільшувати вміст діючих речовин у 4 рази від встановленої мінімальної бактерицидної концентрації. Таким чином, необхідно щоб у концентрованому засобі було не менше 4 % полігексаметиленгуанідин гідрохлориду.

Дослідження бактерицидної активності наноаквахелату (цитрату) Ag протягом 20 та 40 хв дії наведено в табл. 3.5. З результатів табл. 3.5 спостерігаємо аналогічну тенденцію щодо зниження мінімальної бактерицидної концентрації із збільшенням часу контакту Ag з клітинами тест-штамів мікроорганізмів. Так протягом 20 хв контакту *S. aureus* з розчинами Ag його мінімальна бактерицидна концентрація становила 0,005 %, а із продовженням часу дії до 40 хв концентрація зменшилася до 0,0025 %. Мінімальна бактерицидна концентрація розчинів Ag щодо дріжджових клітин не залежала від часу впливу 20 та 40 хв, оскільки бактерицидну дію відмічали за 0,0025 % концентрації і вище в обох випадках.

Інгібування клітин *E. coli* залежало від часу контакту з розчинами Ag, оскільки мінімальна бактерицидна концентрація за 20 хв експозиції становила 0,0025 %, а за 40 хвилинної дії знижувалася у 2 рази ($p < 0,001$) і становила 0,00125 %.

Отже, водний розчин цитрату Ag у поєднанні з полігексаметиленгуанідин гідрохлоридом будуть впливати на бактеріальні клітини у низьких концентраціях протягом часу 20 хв, а із збільшенням часу

дії до 40 хв мінімальна бактерицидна концентрація буде ще більше знижуватися. Вміст Ag у концентрованому засобі будемо давати орієнтуючись на мінімально бактерицидну концентрацію. Збільшувати концентрацію не будемо, оскільки срібло є досить дорогою субстанцією і це призведе до підвищення вартості засобу. Коригування щодо бактерицидної дії засобу на тест-культури мікроорганізмів у подальших лабораторних та виробничих дослідженнях будемо проводити за вмістом полігексаметиленгуанідин гідрохлориду.

Таблиця 3.5

**Мінімальна бактерицидна концентрація наноаквахелату (цитрату) Ag
в суспензійному методі протягом 20 та 40 хв, n=5**

№ з/п	Концентрація діючої речовини, %	Час дії на культури мікроорганізмів, хв					
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
		20	40	20	40	20	40
1	0,02	—	—	—	—	—	—
2	0,01	—	—	—	—	—	—
3	0,005	—	—	—	—	—	—
4	0,0025	+	—	—	—	—	—
5	0,00125	+	+	+	—	+	+
6	0,000625	+	+	+	+	+	+
7	0,000313	+	+	+	+	+	+
8	Контроль (стерильна вода)	+	+	+	+	+	+

Дезінфікуючі засоби, які використовуються для холодної аерозольної дезінфекції або обробки за допомогою холодного туману, нерідко у своєму складі містять стабілізатори аерозолі. Дані речовини допомагають довший час аерозолі дезінфікуючого засобу перебувати у повітрі приміщення при

розпилені. Однією з таких речовин є диметилсульфоксид (ДМСО). Було визначено мінімальну бактерицидну концентрацію ДМСО на тест-культура мікроорганізмів. Результати досліджень наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Мінімальна бактерицидна концентрація ДМСО в суспензійному методі
протягом 20 та 40 хв, n=5**

№ з/п	Концентрація діючої речовини, %	Час дії на культури мікроорганізмів, хв					
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
		20	40	20	40	20	40
1	0,4	—	—	—	—	—	—
2	0,3	+	+	—	—	—	—
3	0,2	+	+	+	—	+	+
4	0,1	+	+	+	+	+	+
5	Контроль (стерильна вода)	+	+	+	+	+	+

Як видно з табл. 3.6, що ДМСО, не відноситься до високо бактерицидної субстанція, так як припинення росту мікроорганізмів відмічали за досить високих концентрацій. Бактерицидну дію відносно бактерій *S. aureus* відмічали за концентрації розчину 0,4 % при контакті протягом 20 і 40 хв. Відносно кишкової палички мінімальна бактерицидна концентрація ДМСО була нижча і становила 0,3 % за експозиції 20 хв та 0,2 % за експозиції 40 хв. Тобто для знищення кишкової палички необхідна, практично в 2 рази менша концентрація, ніж для золотистого стафілокока. Мінімальна бактерицидна концентрація відносно *C. albicans* була практично як і для *E. coli* і становила 0,3 % за експозиції 20 хв, проте із збільшенням часу експозиції до 40 хв бактерицидна концентрація не змінювалася.

Отже, ДМСО суттєво не посилить бактерицидний ефект дезінфікуючого засобу, оскільки він діє в більших концентраціях, які

зазвичай можуть бути у робочих розчинах деззасобу. Викладені результати досліджень використані при підготовці статті [231].

3.1.2. Визначення ефективної концентрації ДМСО за стійкості аерозолю

Для того щоб встановити концентрацію ДМСО у складі робочого розчину для тривалої стійкості аерозолю у повітрі було проведено експериментальне дослідження. Дослідження проводили у приміщенні загальною площею 10 м². Розпилення розчину з різним вмістом ДМСО проводили за допомогою генератора холодного туману «Stif Germany CFM-5». Розпилення проводили зі швидкістю 350–400 мл розчину на 1 хвилину, розмір краплі (частинки розчину) виставляли на 40 мікрон. Робочий розчин розпилювали у дозі 1 л на 10 м² площі, час обробки (робота генератора холодного туману) приміщення холодним туманом тривав від 5 до 6 хвилин. Стійкість холодного туману у повітрі приміщення оцінювали за двома параметрами. Перший – наявність у повітрі видимого холодного туману (хмари розчину, аерозолю) та другий – відсутність видимого туману але відчуття вологості у повітрі приміщення, аерозолю розчину. Результати оцінювання стійкості туману розчину у повітрі приміщення наведено на рис. 3.1.

Як видно з рис. 3.1, що за розпилення розчину з вмістом 0,1 % ДМСО хмару туману у повітрі приміщення спостерігали протягом 17 хвилин. При збільшенні вмісту ДМСО до 0,2 % в розчині хмара аерозолю у повітрі трималася на 4 хвилини довше, тобто у 1,2 раза ($p < 0,05$). Зростання вмісту ДМСО до 0,3 % призводило до затримки у повітрі туману розчину ще на 2 хвилини, порівняно з 0,2 % розчином.

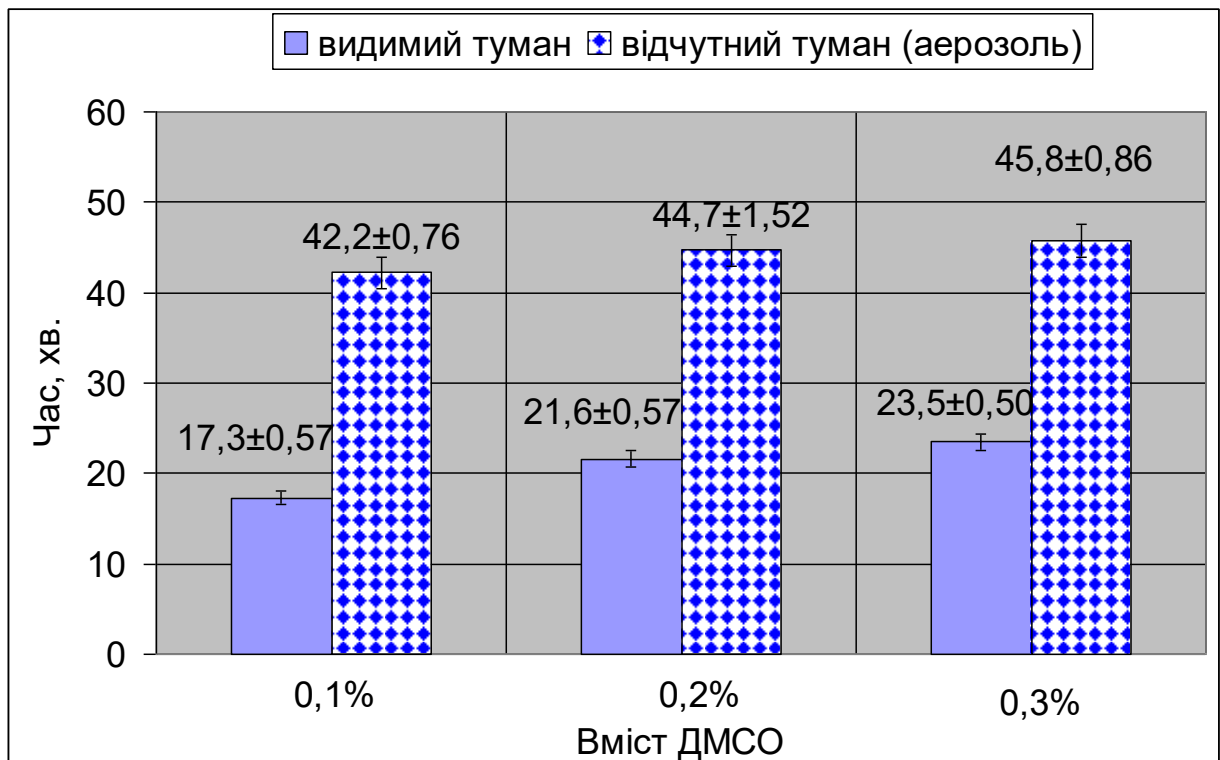


Рис. 3.1. Стійкість холодного туману у приміщенні за вмісту у розчині різної кількості ДМСО

Після розпилення розчину з ДМСО у приміщенні вміст аерозолю у повітрі відчувався майже до 50 хвилин. Так, за вмісту 0,1 % ДМСО у розчині аерозоль у повітрі приміщення відчувався до 42 хвилин, за вмісту 0,2 % – на 2 хвилини довше, а за вмісту 0,3 % – лише на 1 хвилину. З результатів досліджень бачимо, що оптимальним є використання у робочих розчинах 0,2 % ДМСО, збільшення до 0,3 % призводить до незначної зміни тривалості часу стійкості туману у повітрі приміщення. Для використання даної концентрації ДМСО у робочому розчині необхідно щоб у концентрованому дезінфекційному засобі його вміст становив 20 %.

3.1.3. Розробка дослідних композицій дезінфікуючого засобу для застосування у кролівництві

Враховуючи попередні результати експериментальних досліджень нами було розроблено ряд дослідних композицій дезінфікуючого засобу з

різним вмістом діючих речовин. Проведено вивчення їх бактерицидних властивостей лунковим методом щодо тест-культур мікроорганізмів для встановлення оптимального вмісту діючих речовин у концентрованому дезінфікуючому засобі. Результати досліджень наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Бактерицидна дія дослідних композицій дезінфікуючого засобу
щодо тест-культури *S. aureus*, мм, $M \pm m$, $n=5$**

Дослідні варіанти засобу	Зони затримки росту мікроорганізмів за концентрації робочого розчину			
	0,5 %	1,0 %	1,5 %	2,0 %
ПГМГ – ГХ – 5 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$10,0 \pm 0,3$	$12,4 \pm 0,5$ **	$13,3 \pm 0,4$ ***	$14,2 \pm 0,4$ ***
ПГМГ – ГХ – 10 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$12,4 \pm 0,4$	$14,2 \pm 0,8$	$15,4 \pm 0,5$ **	$16,4 \pm 0,5$ ***
ПГМГ – ГХ – 15 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$13,1 \pm 0,3$	$15,4 \pm 0,5$ **	$16,0 \pm 0,4$ ***	$18,2 \pm 0,5$ ***
ПГМГ – ГХ – 20 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$14,2 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,4$ **	$21,5 \pm 0,5$ ***	$24,7 \pm 0,7$ ***

З табл. 3.7 видно, що 5 % вмісту ПГМГ у концентрованому засобі є не достатнім для бактерицидної дії щодо тест-культур *S. aureus*, оскільки зона затримки росту мікроорганізмів була лише до $14,2 \pm 0,44$ мм за найвищої концентрації 2 % робочого розчину. Згідно оцінки якості дезінфікуючих засобів лунковим методом зона затримки росту від 11 до 15 мм вказує на

помірну (слабку) чутливість тест-культур до даної концентрації розчину. Чутливими мікроорганізми до дезінфікуючих засобів вважаються при наявності зони затримки росту від 15 до 25 мм, а вище 25 мм – високочутливими. Малу зону затримки росту мікроорганізмів за 5 % вмісту ПГМГ очевидно можна пояснити із низькою концентрацією, важкістю дифузії діючої речовини через агар середовища або певним складом готового засобу, де деякі речовини можуть перешкоджати вивільненню її з засобу.

Концентрація 10 % ПГМГ у готовому засобі є достатньою лише за використання робочих розчинів 1,5 % і вище, так як за даного вмісту діючої речовини зона затримка росту мікроорганізмів була вище 15 мм, що свідчило про бактерицидну дію на *S. aureus*.

За концентрації 15 % ПГМГ у дослідній композиції засобу спостерігали ще кращу бактерицидну дію на культури *S. aureus*, а зона затримки росту за використання 1 % робочих розчинів становила більше 15 мм. Дана концентрація ПГМГ є ще заниженою у засобі, через те що бактерицидна дія розчинів відповідала нижньому значенню чутливості мікроорганізмів, зокрема, від 16 до 18 мм при середньому показнику у 20 мм.

Оптимальним є використання 20 % ПГМГ у концентрованому дезінфікуючому засобі, оскільки за такого складу культури *S. aureus* були досить чутливими вже до 1 % робочого розчину, а зона затримки росту становила $16,2 \pm 0,44$ мм. Дані робочі розчини можна використовувати для дезінфекції водопроводів у приміщеннях. 1,5 і 2 % робочі розчини засобу проявляли добру бактерицидну дію на *S. aureus*, яка відповідала середньому значення чутливості у 21 – 25 мм затримки росту мікроорганізмів. Такі робочі розчини можуть бути використані для дезінфекції різних поверхонь приміщення чи обладнання, де необхідно тривалий бактерицидний ефект дії та більш глибоке проникнення розчину у матеріали, які піддаються обробці.

Таблиця 3.8

**Бактерицидна дія дослідних композицій дезінфікуючого засобу
щодо тест-культури *E. coli*, мм, $M \pm m$, $n=5$**

Дослідні композиції засобу	Зони затримки росту мікроорганізмів за концентрації робочого розчину			
	0,5 %	1,0 %	1,5 %	2,0 %
ПГМГ – ГХ – 5 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	10,1±0,2	13,5 ± 0,2 ***	14,0 ± 0,3 ***	14,5 ± 0,4 ***
ПГМГ – ГХ – 10 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	13,0±0,4	15,1 ± 0,4 **	16,0 ± 0,5 **	17,3 ± 0,5 ***
ПГМГ – ГХ – 15 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	14,0±0,3	15,8 ± 0,5 *	16,5 ± 0,4 **	19,3 ± 0,5 ***
ПГМГ – ГХ – 20 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	14,6±0,3	17,2 ± 0,5 **	22,1 ± 0,6 ***	26,3 ± 0,7 ***

Аналогічну ситуацію спостерігали і при дослідженні даних концентрацій ПГМГ на тест-культури *E. coli* (табл. 3.8). Так, за вмісту 5 % ПГМГ у концентрованому засобі чутливість *E. coli* до робочих розчинів є недостатньою, зони затримки росту була у межах 10 – 14 мм. Вміст 10 і 15 % ПГМГ у складі засобу може бути придатним лише за використання робочих розчинів 2 і 1,5 %, відповідно. Оптимальним вмістом ПГМГ у концентрованому дезінфікуючому засобі є 20 %, оскільки за такого вмісту 1 % робочий розчин проявляв бактерицидну дію на тест-культури *E. coli*, а

зона затримки росту становила більше $17,2 \pm 0,5$ мм, що є показником чутливості мікроорганізмів до даної концентрації засобу.

Результати досліджень бактерицидної дії різних дослідних композицій дезінфікуючого засобу щодо тест-культур мікроорганізмів *C. albicans* наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

**Бактерицидна дія дослідних композицій дезінфікуючого засобу
щодо тест-культури *C. albicans*, мм, $M \pm m$, $n=5$**

Дослідні композиції засобу	Зони затримки росту мікроорганізмів за концентрації робочого розчину			
	0,5 %	1,0 %	1,5 %	2,0 %
ПГМГ – ГХ – 5 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$10,0 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,5$ **	$13,1 \pm 0,3$ ***	$14,4 \pm 0,4$ ***
ПГМГ – ГХ – 10 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$12,8 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,3$ **	$15,3 \pm 0,3$ ***	$16,1 \pm 0,4$ ***
ПГМГ – ГХ – 15 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$13,7 \pm 0,3$	$15,4 \pm 0,4$ *	$16,3 \pm 0,4$ ***	$18,2 \pm 0,5$ ***
ПГМГ – ГХ – 20 % ДМСО – 20 % НХ Ag – 0,5 % НХ Ge – 5 % Вода до 100 %	$14,4 \pm 0,4$	$16,3 \pm 0,4$ **	$21,2 \pm 0,5$ ***	$24,7 \pm 0,6$ ***

Як видно з табл. 3.9, що бактерицидна дія композицій дезінфікуючого засобу є аналогічною як при дослідженні культур золотистого стафілокока і оптимальною концентрацією ПГМГ у складі засобу є 20 %. З результатів досліджень бактерицидної дії дослідної композиції дезінфікуючого засобу

бачимо, що збільшення ПГМГ на кожні 5 % у концентрованому засобі призводить до зростання зони затримки росту тест-культур на 1–2 мм, тоді як збільшення концентрації робочого розчину на 1 % – на 3 – 5 мм. Для підвищення бактерицидної дії на патогенні мікроорганізми в залежності від об'єкту обробки необхідно коректувати та збільшувати концентрацію робочих розчинів дезінфікуючого засобу.

Отже, за попередніми результатами лабораторними досліджень для забезпечення бактерицидної дії на патогенні мікроорганізми оптимальним вмістом речовин у засобі є: полігексаметиленгуанідин гідрохлорид – 20 %, димексид – 20 %, цитрат Ag – 0,5 %, цитрат Ge – 5 % і вода 54,5 %.

Результати дослідження мінімальної бактерицидної концентрації композиції дезінфікуючого засобу у суспензійному методі щодо тест-культур мікроорганізмів наведено в табл. 3.9.

Як видно з табл. 3.10, що мінімальна бактерицидна концентрація дослідної композиції для культур *S. aureus* становила 0,0078 %. Культури *E. coli* були більш чутливими до дії дослідної композиції засобу і мінімальна бактерицидна концентрація розчину за експозиції 20 хвилин була 0,0039 %, а за експозиції 40 хв – у 2 рази меншою. Мінімальна бактерицидна концентрація дезінфікуючого засобу на гриби *C. albicans* за експозиції 20 хв становила 0,0078 %, а за 40 хв – 0,0039 %.

Якщо порівняти дані дослідження композиції дезінфікуючого засобу з результатами досліджень мінімально бактерицидної дії окремо антибактеріальних речовин ПГМГ - ГХ і цитрату Ag (табл. 3.4 та 3.5), то засіб проявляє кращу бактерицидну дію щодо тест-культур мікроорганізмів. Так, якщо мінімально бактерицидна концентрація ПГМГ за експозиції 20 хв до культур *S. aureus* була 0,00625 %, то дослідної композиції засобу у 4 рази ($p < 0,001$) менша, зокрема, 0,00156 %, а за експозиції 40 хв – у 2 рази ($p < 0,001$) менша, 0,003125 % проти 0,00156 %.

Таблиця 3.10

**Мінімальна бактерицидна концентрація дослідної композиції
дезінфікуючого засобу у суспензійному методі протягом 20 і 40 хв, n=3**

№ з/п	Концентрація, %		Час дії на культури мікроорганізмів, хв					
	засобу	ПГМГ-ГХ	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
			20	40	20	40	20	40
1	0,5	0,1	—	—	—	—	—	—
2	0,25	0,05	—	—	—	—	—	—
3	0,125	0,025	—	—	—	—	—	—
4	0,0625	0,0125	—	—	—	—	—	—
5	0,0312	0,00625	—	—	—	—	—	—
6	0,0156	0,00312	—	—	—	—	—	—
7	0,0078	0,00156	—	—	—	—	—	—
8	0,0039	0,00078	+	+	—	—	+	—
9	0,0019	0,00039	+	+	+	—	+	+
10	0,0009	0,00019	+	+	+	+	+	+
11	Контроль (стерильна вода)		+	+	+	+	+	+

Аналогічну ситуацію спостерігали і на культури *E. coli*, коли мінімально бактерицидна концентрація дослідної композиції засобу була у 4 рази ($p < 0,001$) менша, порівнюючи з біоцидом ПГМГ, а відносно тест-культур *C. albicans* за експозиції 20 хв – у 4 рази ($p < 0,001$) і за 40 хв – у 6 разів ($p < 0,001$) менша. Дані результати досліджень свідчать про те, що антимікробні речовини дослідної композиції дезінфікуючого засобу у даному поєднанні підсилюють один одного, тобто є синергістами, і сприяють кращій бактерицидній дії у комплексі.

Дослідження мінімально бактерицидної концентрації у лабораторних умовах показує бактерицидну дію речовин в ідеальних умовах. На виробництві розчини дезінфікуючого засобу контактують з об'єктами

зовнішнього середовища, різними речовинами і можуть втрачати (знижувати) свої бактерицидні властивості. Тому, було досліджено фенольний коефіцієнт дослідної композиції дезінфікуючого засобу та протеїновий індекс. Результати досліджень наведено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

**Фенольний коефіцієнт дослідної композиції дезінфікуючого засобу
на тест-культури мікроорганізмів, n = 3**

Тест-культури мікроорганізмів	Час дії, хв.	Бактерицидна дія за концентрації розчину, %		Фенольний коефіцієнт
		засіб	фенол	
<i>S. aureus</i>	20	0,00781	1,0	128
	40	0,00781	1,0	128
	середнє значення			128
<i>E. coli</i>	20	0,00390	0,5	128
	40	0,00195	0,5	256
	середнє значення			192
<i>C. albicans</i>	20	0,00781	1,0	128
	40	0,00390	0,5	128
	середнє значення			128

Як видно з табл. 3.11, що бактерицидна дія дослідної композиції дезінфікуючого засобу щодо *S. aureus* була сильнішою за фенол у 128 раз. Бактерицидна дія на тест-культури *E. coli* була у 128 раз сильнішою протягом дії 20 хвилин та у 256 раз – протягом 40 хвилин, а на гриби *C. albicans* – у 128 раз сильнішою.

Отже, дослідження фенольного коефіцієнту показали, що бактерицидна дія створеної дослідної композиції дезінфікуючого засобу була сильнішою на мікроорганізми *S. aureus* і гриби *C. albicans*, в середньому, у 128 раз, а на культури *E. coli* – у 192 рази.

Результати досліджень бактерицидної дії дослідної композиції дезінфікуючого засобу за наявності високомолекулярних протеїнів наведено в табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Протеїновий індекс дослідної композиції дезінфікуючого засобу, n = 3

Тест-культури мікроорганізмів	Час дії, хв.	Бактерицидна дія за концентрації розчину, %		Протеїновий індекс
		без протеїну	з протеїном	
<i>S. aureus</i>	20	0,00781	0,01562	2
	40	0,00781	0,03125	4
	середнє значення			3
<i>E. coli</i>	20	0,00390	0,01562	4
	40	0,00195	0,01562	8
	середнє значення			6
<i>C. albicans</i>	20	0,00781	0,03125	4
	40	0,00390	0,03125	8
	середнє значення			6

Як бачимо з табл. 3.12, що наявність протеїну знижує бактерицидну дію розчинів дослідної композиції дезінфікуючого засобу. Так, за вмісту білка бактерицидна дія засобу на тест-культури *S. aureus* протягом часу дії 20 хвилин знижувалася у 2 рази, а за 40 хвилин – у 4 рази. Щодо мікроорганізмів *E. coli* і грибів *C. albicans*, то зниження бактерицидної дії спостерігали у 4 та 8 разів відповідно за експозиції 20 та 40 хвилин.

3.1.4. Вплив дослідної композиції дезасобу на мікроорганізми в біоплівках

Бактерії у навколишньому середовищі (на різних поверхнях матеріалів) перебувають у двох формах, у вигляді планктонних культур та у вигляді

сформованої мікробної біоплівки. Бактерії у біоплівковому стані є стійкішими до існуючих у природі чинників та до дії різних антибактеріальних сполук. Тому, при розробці дезінфікуючих засобів важливими є дослідження бактерицидної дії новостворених засобів на бактерії, які сформовані у біоплівки. Результати досліджень бактерицидної дії дослідної композиції дезінфікуючого засобу на музейні штами мікроорганізмів у біоплівках, наведено в табл. 3.12 – 3.13.

Таблиця 3.13

**Бактерицидна дія 1 % дослідної композиції дезінфікуючого засобу на
штами мікроорганізмів у біоплівках, n = 5**

Тест- культури	Бактерії у формі	Кількість бактерій (lg КУО у 1 см ³ зависі або на 1 см ² поверхні)		
		до дії	після 20 хв дії	після 40 хв дії
<i>S. aureus</i>	планктонні	7,15 ± 0,39	0	0
	біоплівка	8,08 ± 0,32	5,32 ± 0,25***	4,97 ± 0,26***
<i>E. coli</i>	планктонні	7,08 ± 0,34	0	0
	біоплівка	6,70 ± 0,28	3,68 ± 0,24***	2,83 ± 0,21***
<i>C. albicans</i>	планктонні	6,04 ± 0,23	0	0
	біоплівка	5,52 ± 0,29	3,83 ± 0,28 **	3,62 ± 0,30 **

Примітка: тут і в наступних таблицях ** – P < 0,01 *** – P < 0,001

На першому етапі досліджень вивчали бактерицидний вплив експериментального дезінфектанту у 1 % та 2 % концентраціях на мікроорганізми, які перебували у планктонній та біоплівковій формах. Результати досліджень бактерицидної дії дослідної композиції дезінфікуючого засобу на музейні штами мікроорганізмів у біоплівках наведено в табл. 3.13 і 3.14. Як видно з табл. 3.13 дослідний варіант дезінфікуючого засобу в 1 % концентрації за експозиції 20 та 40 хвилин

інгібував планктонні форми усіх тест-культур мікроорганізмів. Проте дія на біоплівкові форми тест-культур мікроорганізмів була не такою однозначною. Найвища бактерицидна дія дослідного засобу на мікроорганізми, які сформовані у біоплівки, була виявлена до культур *E. coli*. Так, протягом дії засобу 20 хвилин кількість *E. coli* на 1 см² площі біоплівки зменшувалася з $6,70 \pm 0,28 \text{ lg КУО/см}^2$ до $3,68 \pm 0,24 \text{ lg КУО/см}^2$ ($P < 0,001$). Продовження дії дослідного варіанту засобу на біоплівки ще на 20 хв сприяло подальшому зниженню кількості *E. coli* до $2,83 \pm 0,21 \text{ lg КУО/см}^2$ ($P < 0,001$). Через 20 хв дії розчину засобу кількість клітин *S. aureus* на 1 см² площі біоплівки зменшувалася з $8,08 \pm 0,32 \text{ lg КУО/см}^2$ до $5,32 \pm 0,24 \text{ lg КУО/см}^2$ ($P < 0,001$), що є досить високим вмістом. За експозиції 40 хв спостерігали подальше зменшення кількості *S. aureus* до $4,97 \pm 0,26 \text{ lg КУО/см}^2$ ($P < 0,001$). На культури грибів *C. albicans* у біоплівці 1 % розчин дослідного варіанту деззасобу також проявляв добру бактерицидну дію. Вже після дії розчину засобу протягом 20 хвилин кількість грибів у біоплівці на 1 см² біоплівки зменшувалася з $5,52 \pm 0,29 \text{ lg КУО/см}^2$ до $3,83 \pm 0,28 \text{ lg КУО/см}^2$ ($P < 0,01$), а за 40 хв – до $3,62 \pm 0,30 \text{ lg КУО/см}^2$ ($P < 0,001$). Отже, бактерицидна дія 1 % розчину дослідної композиції дезінфікуючого засобу на тест-культури мікроорганізмів в біоплівковій формі не призводила до повного знищення мікроорганізмів за 40 хв експозиції. Як видно з табл. 2 дослідний варіант дезінфікуючого засобу в 2 % концентрації за експозиції 20 та 40 хвилин інгібував планктонні форми усіх тест-культур мікроорганізмів. При дослідженні 2,0 % концентрації композиції деззасобу щодо активності на мікроорганізми в біоплівці (табл. 3.14) встановлено більш інтенсивний процес деградації як протягом 20 хв, так і 40 хв дії. Зокрема, через 20 хв дії з біоплівок виділяли мікроорганізми, концентрація яких була в межах 1,71 – 1,95 lg КУО/см² площі, а саме: рівень *S. aureus* знизився з $8,11 \pm 0,45$ до $1,95 \pm 0,25 \text{ lg КУО/см}^2$ площі ($P < 0,001$), *E. coli* – з $6,76 \pm 0,42$ до $1,71 \pm 0,22 \text{ lg КУО/см}^2$ площі ($P < 0,001$) і *C. albicans* – з $5,54 \pm 0,32$ до $1,79 \pm 0,26 \text{ lg КУО/см}^2$ площі ($P < 0,001$).

Таблиця 3.14

**Бактерицидна дія 2 % дослідної композиції дезінфікуючого засобу на
штами мікроорганізмів у біоплівках, n = 5**

Тест- культури	Бактерії у формі	Кількість бактерій (lg КУО у 1 см ³ зависі або на 1 см ² поверхні)		
		до дії	після 20 хв дії	після 40 хв дії
<i>S. aureus</i>	планктонні	7,11 ± 0,38	0	0
	біоплівка	8,11 ± 0,45	1,95 ± 0,25***	0
<i>E. coli</i>	планктонні	7,11 ± 0,40	0	0
	біоплівка	6,76 ± 0,42	1,71 ± 0,22***	0
<i>C. albicans</i>	планктонні	6,00 ± 0,37	0	0
	біоплівка	5,54 ± 0,32	1,79 ± 0,26***	0

Примітка: *** – P < 0,001

Проте через 40 хв впливу дослідної композиції дезінфікуючого засобу на тест-культури життєздатних мікроорганізмів не виділяли. Отже, дослідний варіант засобу за використання 1 % робочого розчину протягом 40 хв суттєво знижував кількість тест-культур мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli* і *C. albicans*. При цьому ефективність 1 % робочого розчину пропонованого деззасобу була 100 % стосовно планктонних форм незалежно від експозиції, що свідчить про ефективну дезінфікуючу дію пропонованого деззасобу. Водночас застосування дезінфектанту у 2 % розчині з експозицією протягом 20 хв теж повністю знищує планктонні мікроорганізми та суттєво понижує їх кількість у формі біоплівок, а за 40 хв експозиції забезпечує повну бактерицидну дію на мікроорганізми у біоплівці. .

Викладені результати досліджень використані при підготовці статті та тез [232, 233].

3.1.5. Визначення протимікробної дії дослідної композиції засобу нанесеного на тест-матеріали

Для глибшого обґрунтування дезінфікуючої дії розробленої композиції деззасобу проведено дослідження максимально наближені до виробничих умов, які є на кролефермах.

Таблиця 3.15

**Бактерицидна активність дослідної композиції щодо *S. aureus* нанесеного
на тест-матеріали, n=3**

Концентрація препарату, %	Тест-матеріали							
	оцинкована сталь		нержавіюча сталь		дерево		кахель	
	тривалість дії, хв							
	20	40	20	40	20	40	20	40
0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—	—	—	—	—
0,125	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0625	—	—	—	—	+	—	+	—
0,0312	+	—	+	—	+	+	+	+
0,0156	+	+	+	+	+	+	+	+
Контроль (обробка водою)	+	+	+	+	+	+	+	+

Примітка. Тут і в наступних таблицях «+» – наявний ріст мікроорганізмів;
«–» – відсутній ріст мікроорганізмів.

Зокрема, використовували різні матеріали, з яких можуть бути побудовані виробничі конструкції боксів та приміщень для утримання кролів (нержавіюча та оцинкована сталь, дерево, кахель). На поверхню наведених матеріалів наносили суспензію музейних штамів кишкової палички, золотистого стафілококу та дріжджів *Candida*, при цьому на один матеріал наносили один вид мікроорганізмів. Обробку поверхні тест-матеріалів контамінованих мікроорганізмами проводили за допомогою генератора туману «Stif Germany CFM-5» способом розпилення зі швидкістю 350 – 400 мл розчину на 1 хвилину, у дозі 0,1 л на 1 м² площі, через 20 і 40 хв після обробки з даних поверхонь відбирали змиви для виявлення мікроорганізмів. Отримані експериментальні результати наведено в табл. 3.15 – 3.17.

З табл. 3.15 видно доволі високу дезінфікуючу дію створеної композиції на музейні штами мікроорганізмів нанесених на різні матеріали. Водночас відзначаємо наявність деякої відмінності щодо знезараження матеріалів, так бактерицидний ефект забезпечувався на оцинкованій і нержавіючій сталі за концентрації композиції в 0,0625 % і часу дії 20 хв, а із збільшенням контакту препарату з поверхнею матеріалу до 40 хв бактерицидна концентрація була на одне розведення нижче – 0,0312 %.

Для знезараження мікроорганізмів на поверхні кахелю та дерева необхідно підвищити концентрацію створеної дезінфікуючої композиції. Так, концентрація створеного препарату, яка забезпечувала бактерицидний ефект на дерев'яній і кахельній поверхні протягом 20 хв контакту становила 0,125 %. Аналогічно як за дії на поверхні сталі із збільшенням часу контакту засобу із мікроорганізмами на дереві й кахелю бактерицидний ефект проявляється за нижчої концентрації, у даному випадку через 40 хв впливу вона становила 0,0625 %.

Отже, з дослідження відмічаємо, що такі матеріали, як оцинкована і нержавіюча сталь, краще піддаються знезараженню за допомогою новоствореного препарату, оскільки для забезпечення бактерицидного

ефекту щодо музейного штаму золотистого стафілококу необхідна концентрація у 0,0625 % та 0,0312 % з витримкою 20 та 40 хв, відповідно. Для знезараження золотистого стафілококу на дерев'яній й кахельній поверхнях за допомогою створеної композиції, необхідна вища концентрація засобу, а саме 0,125 % та 0,0625 % з експозицією 20 і 40 хв, відповідно. Це пов'язано із більшою шорсткістю даних матеріалів і наявністю капілярної системи, яка проходить у глибину.

Таблиця 3.16

Бактерицидна активність дослідної композиції щодо *E. coli* нанесеного на тест-матеріали, n=3

Концентрація я препарату, %	Тест-матеріали							
	оцинкована сталь		нержавіюча сталь		дерево		кахель	
	тривалість дії, хв							
	20	40	20	40	20	40	20	40
0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—	—	—	—	—
0,125	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0625	—	—	—	—	+	—	—	—
0,0312	—	—	—	—	+	+	+	—
0,0156	+	+	+	+	+	+	+	+
Контроль (обробка водою)	+	+	+	+	+	+	+	+

Під час дезінфекції даних матеріалів, які були оброблені штамом кишкової палички отримано наступний результат (табл. 3.16).

Концентрація розчинів створеної композиції для знезараження поверхонь оцинкованої і нержавіючої сталі, які контаміновані паспортизованим штамом кишкової палички була нижча, ніж для знищення золотистого стафілококу. Зокрема, вона становила 0,0312 % як за дії 20 хв, так і 40 хв.

Для досягнення бактерицидного ефекту засобу на дерев'яній поверхні протягом 20 хв дії, необхідно, що концентрація засобу становила не менше 0,125 %, а за впливу протягом 40 хв на одне розведення менше – 0,0625 %.

Кахельна поверхня краще піддавалася дезінфекції, ніж дерев'яна, оскільки бактерицидний ефект забезпечувався за концентрації 0,0625 % і 0,0312 % за 20 і 40 хв впливу, відповідно. Ймовірно, краще знезаражується кахельна плитка створеним деззасобом від кишкової палички через глибше проникнення мікробних клітин у дерев'яні пори і недостатністю дифузії бактерициду в глибину капілярної системи.

Отже, з даних досліджень спостерігаємо добрий дезінфікуючий вплив створеної композиції, як на грамнегативну, так і на грмпозитивну мікрофлору, хоча для знищення першої можна використовувати засіб у нижчій концентрації. До того ж для знищення мікрофлори на дерев'яній і кахельній поверхнях необхідно вищу концентрацію засобу, ніж на оцинкованій і нержавіючій сталі.

Вплив різних концентрацій створеної композиції на дріжджову мікрофлору наведено в табл. 3.17.

З даних 3.17 спостерігаємо дію деззасобу на дріжджову мікрофлору подібну щодо впливу на кишкову паличку і золотистий стафілокок. Зокрема, металічні поверхні знезаражувалися нижчими концентраціями створеної композиції, ніж дерев'яна і керамічна поверхні. Для досягнення бактерицидного ефекту щодо дріжджів на поверхні сталі концентрація створеної композиції становила 0,0625 % і 0,0312 % за дії протягом 20 та

40 хв, відповідно. Тобто бактерицидна концентрація розчинів композиції щодо дріжджів була аналогічна, як за впливу на штам золотистого стафілококу. Кахельна поверхня знезаражувалася від дріжджів за концентрації композиції у 0,0625 % протягом 20 хв впливу, а для знищення дріжджів на дерев'яній поверхні за цей час, необхідно, щоб концентрація розчину становила 0,125 %. Оскільки при продовженні часу експозиції до 40 хв бактерицидна концентрація зменшилася на одне розведення до 0,0625 %.

Таблиця 3.17

**Бактерицидна активність дослідної композиції щодо *C. albicans*
нанесеного на тест-матеріали, n=3**

Концентрація препарату, %	Тест-матеріали							
	оцинкована сталь		нержавіюча сталь		дерево		кахель	
	тривалість дії, хв							
	20	40	20	40	20	40	20	40
0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—	—	—	—	—
0,125	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0625	—	—	—	—	+	—	—	—
0,0312	+	—	+	—	+	+	+	+
0,0156	+	+	+	+	+	+	+	+
Контроль (обробка водою)	+	+	+	+	+	+	+	+

Отже, як підсумок даного підрозділу можемо відзначити, що для забезпечення бактерицидної дії створеного препарату в ідеальних лабораторних умовах на музейні штами мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*), який нанесений у вигляді суспензії на різні будівельні матеріали та часу дії протягом 20 хв необхідно, щоб його концентрація становила від 0,0625 % до 0,125 %.

3.2. Дослідження токсичності експериментального деззасобу «РабітДез»

3.2.1. Результати встановлення гострої нашкірної токсичності

Визначення гострої нашкірної токсичності проводили у два етапи. На першому етапі проводили дослідження з визначення діапазону доз. При визначенні діапазону дози деззасобу «РабітДез» застосовували у початковій дозі 200 мг/кг маси тіла, використовуючи при цьому 1 тварину. При цьому було встановлено, що через 24-год на місці аплікації відзначали незначне почервоніння, яке у подальшому зникало, при цьому шкіра була чистою природного блідо-рожевого кольору.

Застосовування досліджуваного засобу у дозі 1000 мг/кг маси тіла викликало незначне почервоніння та пригнічення загального стану тварин. Тоді як застосовування препарату у дозі 2000 мг/кг маси тіла викликало почервоніння у місці нанесення досліджуваного засобу, пригнічення загального стану тварин, яке у подальшому зникало, при цьому відзначали, що виявлені зміни були більш вираженіші ніж у тварин яким застосовували досліджуваний засіб у дозі 1000 мг/кг маси тіла.

На другому етапі досліджень досліджуваний засіб наносили у дозі 2000 мг/кг маси тіла 2 тваринам. Нашкірне нанесення досліджуваної засобу в дозі 2000 мг/кг маси тіла в основному досліді не викликало загибелі тварин. Поряд з тим відзначали пригнічення загального стану тварин, почервоніння шкіри у місці нанесення досліджуваного засобу, яке у подальшому зникало, тому згідно з УГС він відноситься до 5 категорії (клас 5).

3.2.2. Результати встановлення параметрів гострої токсичності препарату

При визначенні гострої токсичності досліджуваного засобу було встановлено, що його застосування у дозі 25000 мг/кг маси тіла викликало загибель тварин. Результати визначення гострої токсичності за внутрішньошлункового застосування деззасобу Рабітдез наведено у табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Показники токсичності “Рабітдез” на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
6	5000	0	0	0
6	10000	1	16,7	72 год
6	15000	3	50,0	24-48 год
6	20000	4	66,6	12-24 год
6	25000	6	100	12-24 год

ЛД₅₀ препарату для білих щурів визначали за методом Г. Кербера. Матеріали отриманих даних досліджень та підрахунки ЛД₅₀ препарату висвітлені у таблиці 3.19.

ЛД₅₀ розраховували за формулою (1):

$$\text{ЛД}_{50} = \text{ЛД}_{100} - \Sigma (z \cdot d) / m,$$

де: ЛД₁₀₀ – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

Згідно з формулою ЛД₅₀ деззасобу “Рабітдез” складала:

$$\text{ЛД}_{50} = 25000 - (55000:6) = 25000 - 9166,6 = 15833,3 \text{ мг/кг.}$$

Таблиця 3.19

**Середньосмертельні дози препарату “Рабітдез” на білих щурах за
внутрішньошлункового введення**

Доза препарату, мг/кг	5000	10000	15000	20000	25000
Вижило	6	5	3	2	0
Загинуло	0	1	3	4	6
Z	0,5	2,0	3,5	5,0	
d	5000	5000	5000	5000	
z d	2500	10000	17500	25000	

Таким чином, ЛД₅₀ препарату “Рабітдез” для білих щурів становило 15833,33 мг/кг маси тіла. Тому згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 препарат відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) [6].

3.2.3. Результати встановлення параметрів гострої токсичності 2-% розчину “Рабітдез” за внутрішньошлункового введення

В результаті досліджень встановлено, що після одноразового внутрішньошлункового застосування 2 % розчину “Рабітдез” в дозах 5000, 15000 та 25000 мг/кг всі тварини залишалися живими протягом 14 діб. Результати досліджень подано в таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

**Результати гострого досліджу при внутрішньошлунковому
введення 2-% розчину “Рабітдез”**

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
6	5000	0	0	0
6	10000	0	0	0
6	15000	0	0	0
12	25000	0	0	0

Таким чином, ЛД₅₀ 2 % розчину “Рабітдез” є більшою за 5000 мг/кг. У проведених дослідженнях загибелі тварин не виявлено. Тому згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 препарат відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

3.2.4. Результати дослідження токсичності деззасобу “Рабітдез” за тривалого нашкірного застосування

При вивченні впливу препарату на організм лабораторних тварин було встановлено, що 28-ми добове нашкірне застосування “Рабітдез” не викликало хвороб чи загибелі лабораторних щурів. Результати визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів наведено в таблиці 3.21.

Як видно з даних таблиці 3.21, 28-добове нашкірне застосування досліджуваного засобу у тварин 1 дослідної групи викликало незначне зниження вагового коефіцієнту маси печінки, селезінки, серця та тимусу відповідно, на 4,5 %, 22,9 %, 14,5 (P<0,01) % та 18,6 % порівняно до показників контрольної групи тварин. Поряд з тим, відзначали зростання маси тіла тварин – 7 % (P<0,05), порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 3.21

**Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів
на 29-у добу досліду ($M \pm m$, $n=5$)**

Внутрішні органи	Групи тварин			
	контрольна	1 група	2 група	3 група
Печінка	28,8 $\pm$ 2,01	27,5 $\pm$ 1,17	30,2 $\pm$ 1,32	30,4 $\pm$ 1,81
Селезінка	3,57 $\pm$ 0,51	2,75 $\pm$ 0,18	2,9 $\pm$ 0,18	2,82 $\pm$ 0,24
Серце	3,58 $\pm$ 0,11	3,06 $\pm$ 0,10**	3,04 $\pm$ 0,09**	3,28 $\pm$ 0,17
Легені	5,9 $\pm$ 0,19	7,9 $\pm$ 1,39	7,88 $\pm$ 0,96	7,38 $\pm$ 0,85
Нирка права	3,56 $\pm$ 0,15	3,7 $\pm$ 0,11	3,58 $\pm$ 0,25	3,55 $\pm$ 0,13
Нирка ліва	3,56 $\pm$ 0,13	3,52 $\pm$ 0,08	3,58 $\pm$ 0,15	3,46 $\pm$ 0,11
Тимус	1,72 $\pm$ 0,16	1,4 $\pm$ 0,08	1,52 $\pm$ 0,24	1,36 $\pm$ 0,12
Маса тіла	328,0 $\pm$ 6,44	351,0 $\pm$ 5,57*	313,0 $\pm$ 8,75	306,0 $\pm$ 5,34*

Примітка: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

Застосування досліджуваного засобу у тварин II та III дослідних груп викликало незначне зростання вагового коефіцієнту маси печінки відповідно на – 4,86 та 5,55 %. Поряд з тим, у тварин цих же груп відзначали зниження вагового коефіцієнту маси селезінки відповідно на 18,76 та 21 %, серця відповідно на 15,1 ($P < 0,01$) та 8,4 %, тимусу відповідно на 11,6 та 20,9 % та маси тіла тварин відповідно на 4,6 та 6,7 % ($P < 0,05$) порівняно до показників контрольної групи тварин.

Результати гематологічних досліджень представлені в таблиці 3.22. Як видно з даних таблиці 3.22 при застосування препарату “Рабітдез” у тварин I дослідної групи відзначали зростання концентрації гемоглобіну на 11,6 %, кількості еритроцитів на 12,5 %, кількості лейкоцитів на 13,2 %, величини гематокриту на 12,4 % ($P < 0,05$), порівняно з показниками тварин контрольної групи. Крім того, було встановлено, що застосування досліджуваного засобу не викликало суттєвих змін у середньої концентрації гемоглобіну в

еритроциті (МСНС), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН), середнього об'єму еритроцита (МСV) на тлі незначного зниження кількості тромбоцитів.

Таблиця 3.22

Гематологічні показники крові білих щурів на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “Рабітдез” ($M \pm m$, $n=5$)

Показники	Групи тварин			
	контрольна	1 група	2 група	3 група
Гемоглобін, г/л	149,0 $\pm$ 5,43	166,3 $\pm$ 1,45	159,0 $\pm$ 3,39	153,5 $\pm$ 4,09
Еритроцити, Т/л	7,21 $\pm$ 0,46	8,11 $\pm$ 0,14	7,82 $\pm$ 0,18	7,6 $\pm$ 0,17
Лейкоцити, г/л	9,54 $\pm$ 1,99	10,8 $\pm$ 0,59	9,03 $\pm$ 1,48	8,47 $\pm$ 0,76
Гематокрит, %	37,56 $\pm$ 1,41	42,2 $\pm$ 0,375*	40,6 $\pm$ 0,82	39,5 $\pm$ 0,89
Тромбоцити, Г/л	407,8 $\pm$ 93,7	351,7 $\pm$ 72,2	397,0 $\pm$ 62,9	301,3 $\pm$ 52,7
МСН, пг	20,78 $\pm$ 0,61	20,5 $\pm$ 0,28	20,3 $\pm$ 0,13	20,2 $\pm$ 0,33
МСV, мкм3	52,4 $\pm$ 1,46	52,1 $\pm$ 0,79	51,9 $\pm$ 0,18	52,0 $\pm$ 0,79
МСНС, г/дл	39,7 $\pm$ 0,12	39,4 $\pm$ 0,03	39,2 $\pm$ 0,17*	38,9 $\pm$ 0,16**
Лімфоцити	51,2 $\pm$ 3,07	62,7 $\pm$ 1,33*	55,5 $\pm$ 1,5	55,3 $\pm$ 3,71
Моноцити	4,8 $\pm$ 0,49	4,67 $\pm$ 0,67	3,5 $\pm$ 0,5	4,67 $\pm$ 0,67
Паличкоядерні нейтрофіли	0,4 $\pm$ 0,4	0,66 $\pm$ 0,67	1,0 $\pm$ 0,58	2,0 $\pm$ 1,15
Сегментоядерні нейтрофіли	43,6 $\pm$ 3,31	31,3 $\pm$ 0,67*	39,5 $\pm$ 2,06	36,7 $\pm$ 4,81
Еозинофіли	0,4 $\pm$ 0,4	0,67 $\pm$ 0,67	0,5 $\pm$ 0,5	1,33 $\pm$ 1,33

Примітка: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

У тварин II та III дослідних груп відзначали зростання концентрації гемоглобіну відповідно на 6,7 та 3,0 %, кількості еритроцитів відповідно на 8,5 % та 5,4 %, величини гематокриту, відповідно на 8 % та 5,2 % на тлі зниження кількості лейкоцитів відповідно на 5,34 % та 11,2 %, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC), відповідно на 1,3 % ($P<0,05$) та 2,02 % ($P<0,01$) та тромбоцитів відповідно на 2,65 % та 26,1 % порівняно до показників контрольної групи. Поряд з тим відзначали незначне зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середнього об'єму еритроцита (MCV)

При аналізі лейкограми встановили, що застосування досліджуваного засобу у тварин I, II та III дослідних груп викликало зростання кількості еозинофілів в 1,67 рази, паличкоядерних нейтрофілів в 1,65 рази та кількості лімфоцитів на 22,5 % ($P<0,05$), на тлі зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів на 28,2 % ($P<0,05$) та кількості моноцитів на 2,7 %. У тварин II та III дослідної групи зростання кількості еозинофілів, відповідно 1,25 та 3,3 рази, паличкоядерних нейтрофілів в 2,5 та 5 разів та кількості лімфоцитів, відповідно на 8,4 % та 8 %, на тлі зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів, відповідно на 9,4 % та 15,8 % та кількості моноцитів відповідно на 27,1 % та 2,71 %.

Результати біохімічних досліджень представлені в таблиці 3.23. При вивченні впливу препарату на біохімічні показники сироватки крові у тварин I дослідної групи відзначали незначне зростання вмісту загального протеїну на 3,3 %, активності АЛАТ на 20,2 %, АсАТ на 1,4 %, ЛФ на 26,7 %, ЛДГ на 11,5 %, КК на 48,1 %, рівня креатиніну на 6,2 %, альбуміну на 8,89 % на тлі зниження рівня сечовини та холестерину, відповідно на 8,4 та 24,3 % порівняно до показників контрольної групи.

Таблиця 3.23

Біохімічні показники крові білих щурів на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “РабітДез” ($M \pm m$, $n=5$)

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	1 група	2 група	3 група
Загальний протеїн, г/л	68,7 $\pm$ 2,2	70,98 $\pm$ 1,8	65,6 $\pm$ 1,7	61,2 $\pm$ 0,3*
АлАТ, Од/л	81,1 $\pm$ 4,4	97,5 $\pm$ 5,5*	118,1 $\pm$ 8,1*	102,96 $\pm$ 4,2**
АсАТ, Од/л	155,2 $\pm$ 7,1	157,4 $\pm$ 5,8	208,3 $\pm$ 5,4***	167,2 $\pm$ 6,8
ЛФ, Од/л	262,6 $\pm$ 22,1	332,7 $\pm$ 21,4	346,7 $\pm$ 21,2*	403,9 $\pm$ 26,3**
ЛДГ, Од/л	1501,2 $\pm$ 156,0	1674,4 $\pm$ 152,4	2425,2 $\pm$ 261,1*	2178,0 $\pm$ 79,9**
КК, Од/л	298,6 $\pm$ 35,7	442,2 $\pm$ 58,3	345,6 $\pm$ 28,0	369,9 $\pm$ 52,3
Сечовина, ммоль/л	6,90 $\pm$ 0,49	6,32 $\pm$ 0,45	8,02 $\pm$ 0,80	7,3 $\pm$ 0,41
Креатинін, мкмоль/л	72,8 $\pm$ 2,0	77,3 $\pm$ 2,5	76,2 $\pm$ 2,7	73,4 $\pm$ 5,3
Холестерин, ммоль/л	1,48 $\pm$ 0,22	1,12 $\pm$ 0,09	1,16 $\pm$ 0,05	0,974 $\pm$ 0,07
Альбумін, г/л	32,6 $\pm$ 1,08	35,5 $\pm$ 0,96	31,5 $\pm$ 0,70	31,9 $\pm$ 0,53

Примітка: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

Тоді як у тварин II та III дослідних груп відзначали зростання активності АлАТ відповідно на 45,6 % ($P < 0,05$) та 26,9 % ($P < 0,01$), АсАТ відповідно на 34,2 % ($P < 0,01$) та 7,73 %, ЛФ відповідно на 32,03 % ($P < 0,05$) та 53,8 % ($P < 0,01$), ЛДГ відповідно на 61,5 % ($P < 0,05$) та 45,1 % ($P < 0,01$), КК

відповідно на 15,7 % та 23,9 %, рівня сечовини відповідно на 16,2 % та 5,8 %, рівня креатиніну відповідно на 4,7 % та 0,8 %, на тлі зниження вмісту загального протеїну відповідно на 4,5 % та 10,9 %, холестерину, відповідно на 21,6 % та 34,4 %, альбуміну відповідно на 3,37 % та 2,15 % порівняно до показників контрольної групи.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що 28-ми добове нашікрне застосування “РабітДез” в тварин I дослідної групи викликало зростання концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, кількості лейкоцитів, величини гематокриту, зростання вмісту загального білка, активності АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЛДГ, КК, рівня креатиніну, альбуміну на тлі зниження вагового коефіцієнту маси печінки, селезінки, серця та тимусу, кількості тромбоцитів, рівня сечовини та холестерину.

Отже, можемо підсумувати токсикологічні дослідження даного засобу:

- З результатів токсикологічних досліджень шкірного нанесення встановлено, що згідно з УГС («Узгоджена на глобальному рівні система класифікації небезпеки та маркування хімічної продукції (УГС)» («Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)»)) експериментальний деззасіб «РабітДез» відноситься до 5 категорії (клас 5). За внутрішньошлункового застосування нативного біоциду «РабітДез» та його 2 % розчину у дозах 5000, 10000, 15000, 20000 та 25 000 мг/кг маси встановлено, що згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 експериментальний деззасіб «РабітДез» відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).
- Одноразове застосування “РабітДез” не викликало загибелі тварин, поряд з тим відзначали пригнічення загального стану тварин, почервоніння шкіри у місці нанесення досліджуваного засобу, яке уподальшому зникало, тому згідно з УГС він відноситься до 5 категорії (клас 5).
- ЛД₅₀ препарату “РабітДез” для білих щурів становило 15833,33 мг/кг маси тіла. Тому згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 препарат відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

- ЛД₅₀ 2-% розчину “РабітДез” за внутрішньошлункового введення є більшою за 5000 мг/кг. Тому згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011 препарат відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

28-добове нашкірне застосування “РабітДез” в тварин I дослідної групи викликало зростання концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, кількості лейкоцитів, величини гематокриту, зростання вмісту загального білка, активності АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЛДГ, КК, рівня креатиніну, альбуміну на тлі зниження вагового коефіцієнту маси печінки, селезінки, серця та тимусу, кількості тромбоцитів, рівня сечовини та холестерину.

Викладені результати досліджень використані при підготовці тез [234, 235, 236].

3.3. Виробничі випробування експериментального деззасобу “РабітДез” для аерозольної дезінфекції у присутності кролів

Під час експлуатації тваринницьких приміщень виникає проблема виникнення хвороб серед тварин, які можуть бути результатом накопичення великої кількості патогенної та умовно-патогенної мікрофлори у внутрішньому середовищі. Внаслідок чого застосування ефективних для знезараження поверхонь біоцидних засобів у тваринницьких приміщеннях вважається успішною частиною ведення тваринництва. У кролівництві питання дезінфекції у приміщеннях також є важливим, оскільки велика щільність поголів'я тварин та інтенсивність росту кролів зумовлює швидку зміну мікробіологічних параметрів під час технології вирощування. На ринку України нині є недостатня кількість дезінфікуючих засобів, які можна використовувати у кролівництві, зокрема за присутності кролів у приміщеннях. Тому розробка і впровадження на кролефермах сучасних, вітчизняних біоцидних препаратів має на меті знизити залежність від закордонних деззасобів та зменшити собівартість продукції. Адже зазвичай вітчизняні біоциди є дешевшими. Водночас, у даний час ефективність дезінфікуючих засобів, призначених для використання у ветеринарній

медицині, може бути оцінена за допомогою стандартизованих суспензійних методів у лабораторних умовах, які зазвичай моделюють умови ферми. Втім нові дезінфікуючі засоби обов'язково мають перевірятися у польових умовах, які краще дають їм характеристику й визначають ефективність дезінфікуючого засобу.

Отже, зважаючи на важливість виробничих досліджень нами було визначено ефективність розробленого дезінфікуючого препарату «РабітДез» для дезінфекції в кролятниках за приступності кролів.

3.3.1. Ефективність дезінфікуючого засобу «РабітДез» за аерозольної дезінфекції у присутності кролів на мікробіоту шерсті й носових ходів

Дослідженнями встановлено, що з шерсті двох дослідних груп кролів, які піддавалися аерозольній обробці деззасобами «РабітДез» та «Зоодізін» виділялася та ідентифікувалася тільки спороутворююча та грибкова мікробіота (рис. 3.24).

При цьому бацили виявлялися в 28,5 % проб у першій дослідній групі кролів та в 35,7 % проб у другій дослідній. Водночас у контрольній групі кролів спороутворюючі бактерії виявлялися з шерсті в 100 % тварин. Це вказує на те, що обидва дезінфікуючі засоби: наш експериментальний «РабітДез» та дезінфектант порівняння «Зоодізін» бактерицидно впливали на мікроорганізми *Bacillus* spp., які наявні на шерсті кролів. Крім того констатуємо, що аерозольна обробка деззасобами порівняння згубно впливала на БГКП, оскільки їх не виявляли на поверхні шерсті кролів. Водночас на шерсті контрольної групи кролів БГКП виявлялися в 21,4 % тварин, що вказує на високу 100 % бактерицидну дію експериментального засобу «РабітДез» та прототипу на грам-негативну мікрофлору за аерозольної дезінфекції у кролятниках.

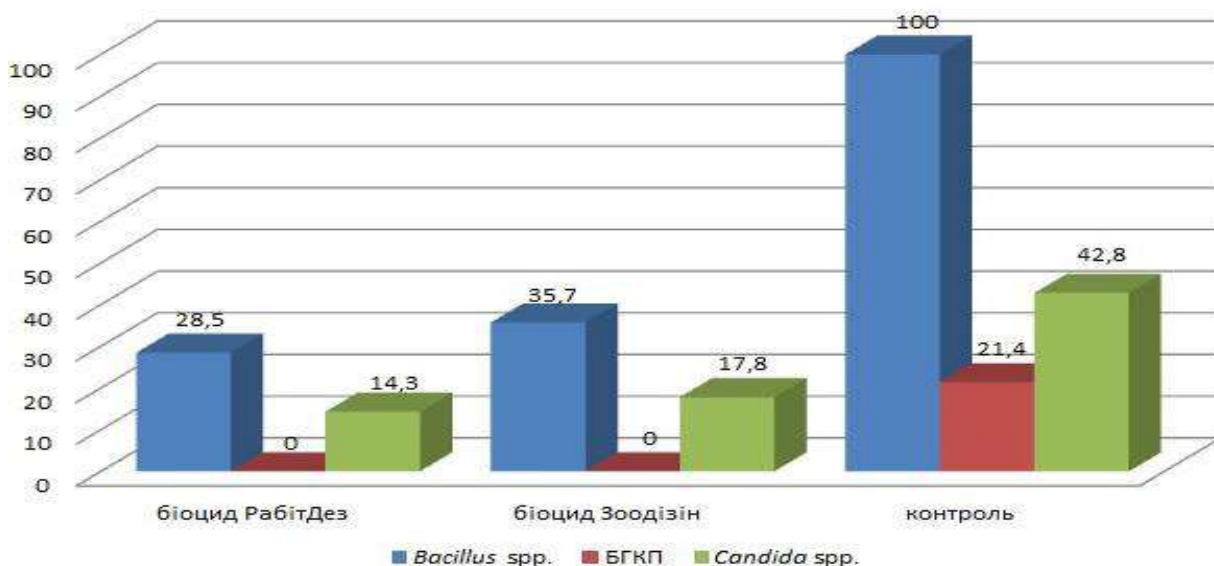


Рис. 3.24. Частота виявлення мікроорганізмів з шерсті кролів за застосуванням біоцидами «РабітДез» та «Зоодізін», %, n=28

Деззасіб «РабітДез» діє бактерицидно і на грибкову мікрофлору, зокрема: *Candida* spp., оскільки частота їх виявлення зі шерсті кролів була в 3 рази менша, ніж з шерсті кролів у контролі. Дещо меншою була активність щодо впливу на *Candida* spp. препарату порівняння «Зоодізін» (у 2,4 рази).

Крім частоти виявлення мікроорганізмів з шерсті було визначено їх кількість в змиві, яка визначає стан гігієнічних умов утримання кролів (рис. 3.25).

Крім частоти виявлення мікроорганізмів з шерсті було визначеної їх кількість в змиві, адже від кількості залежить гігієнічні умови утримання кролів (рис. 3.25).

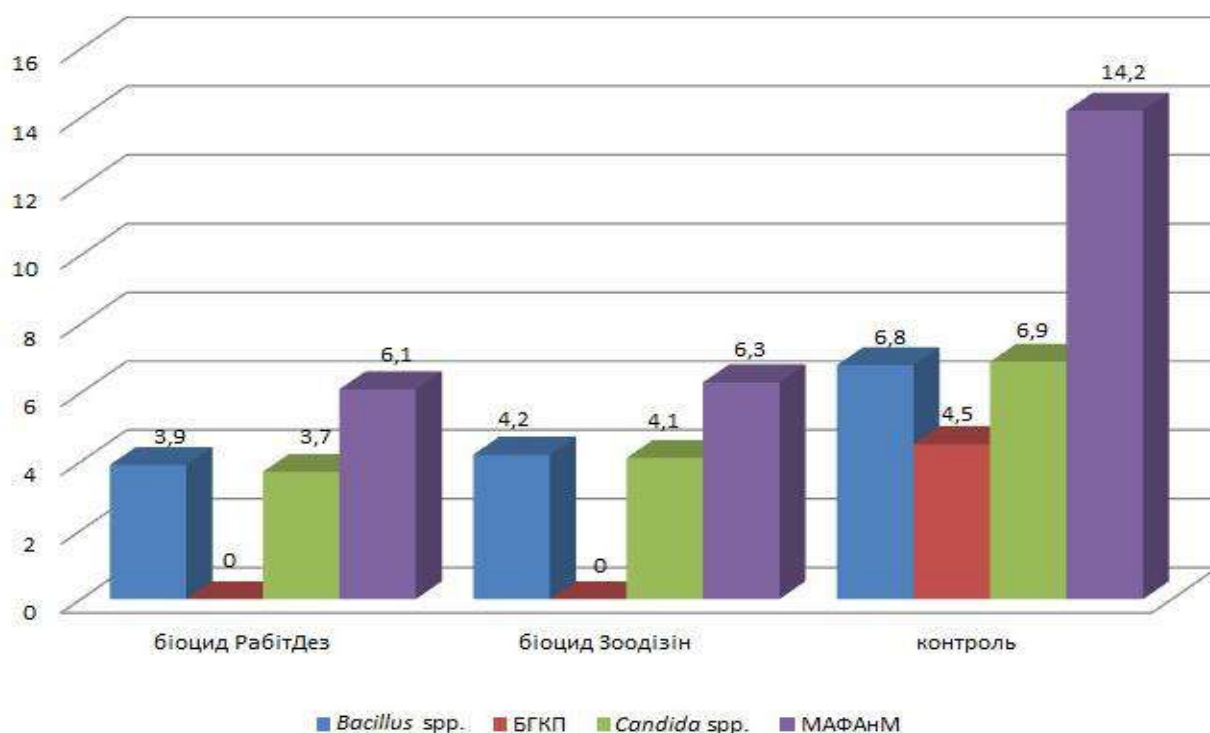


Рис. 3.25. Кількісна оцінка виділеної мікрофлори з шерсті кролів за аерозольної дезінфекції засобами «РабітДез», «Зоодізін», КУО/мл, n=28

З досліджень видно, що з шерсті кролів після аерозольної дезінфекції, як розробленим нами деззасобом «РабітДез», так дезінфектантом порівняння «Зоодізін», виділялася незначна кількість мікроорганізмів. Зокрема, кількість спороутворюючих бактерій й грибів на шерсті двох дослідних груп кролів становила $3,9 \pm 0,8$ та $4,2 \pm 0,7$ КУО/мл, відповідно. Водночас у контрольній групі кролів цей показник становив $6,8 \pm 0,5$ КУО/мл. Аналогічно вміст МАФАНМ на поверхні шерсті контрольних тварин був у 2,3 рази більший, ніж на шерсті дослідних груп і становив $14,2 \pm 1,1$ КУО/м. Хоча контамінація шерсті мікроорганізмами у контрольних кролів була не значною, водночас спостерігаємо вірогідну різницю щодо їх зменшення за аерозольної дезінфекції нашим біоцидним препаратом. Тому отримані результати свідчать про наявність бактерицидного ефекту й знешкодження мікробіоти на поверхні шерсті за допомогою розробленого нами деззасобу «РабітДез».

Таким чином, за результатами дослідження виявили бактерицидний вплив експериментального деззасобу «РабітДез» на мікробіоту шерсті кролів,

що буде знижувати контактний шлях зараження між тваринами у випадку злизування шерсті.

За аерозольної дезобробки біоцидними препаратами у присутності тварин відбувається вдихання парів аерозолі через носові ходи й санація органів дихання. Тому щоб оцінити, як впливає експериментальний біоцид «РабітДез» на мікробіоту носових шляхів нами було взято змиви після аерозольної обробки у кролів й визначено частоту виділення мікрофлори та її кількісний вміст. Результати даних досліджень наведено на рис. 3.26 та рис. 3.27.

З даних рис. 3.26 видно, що аерозольна обробка у кролятнику біоцидами «РабітДез» й «Зоодізін» знижує частоту виділення мікроорганізмів із носових ходів порівнюючи зі кролями, у клітках яких не проводили дезінфекцію. Зокрема частота виділення мікроорганізмів *Staphylococcus spp.* із носових ходів становила 42,8 % й 46,2 %, відповідно, у 1 та 2 дослідних групах тварин, що в 2,0 та 1,8 рази нижча, порівнюючи з групою кролів, які не піддавалися дезінфекції.

Таким чином, бактерицидна дія «РабітДез», щодо знезараження слизових оболонок від мікробіоти, яка є індикатором респіраторних хвороб, була практично аналогічна, що й дезінфектанту «Зоодізін».

Санація слизової оболонки носових ходів від спороутворюючої мікрофлори також була значною. Оскільки, частота виявлення бактерій роду *Bacillus* із носових ходів кролів за аерозольної дезінфекції біоцидним засобом «РабітДез» становила 17,8 % та 21,4 % за обробки біоцидом «Зоодізін», що в 5,2 та 4,3 рази, відповідно, менше ніж у кролів у контролі без дезінфекції.

Виразним прикладом бактерицидної дії двох засобів за аерозольної дезінфекції у дослідних кролятниках є відсутність виявлення з носових ходів БГКП, водночас у контрольних тваринах вони виявлялися у 14,3 % випадків.

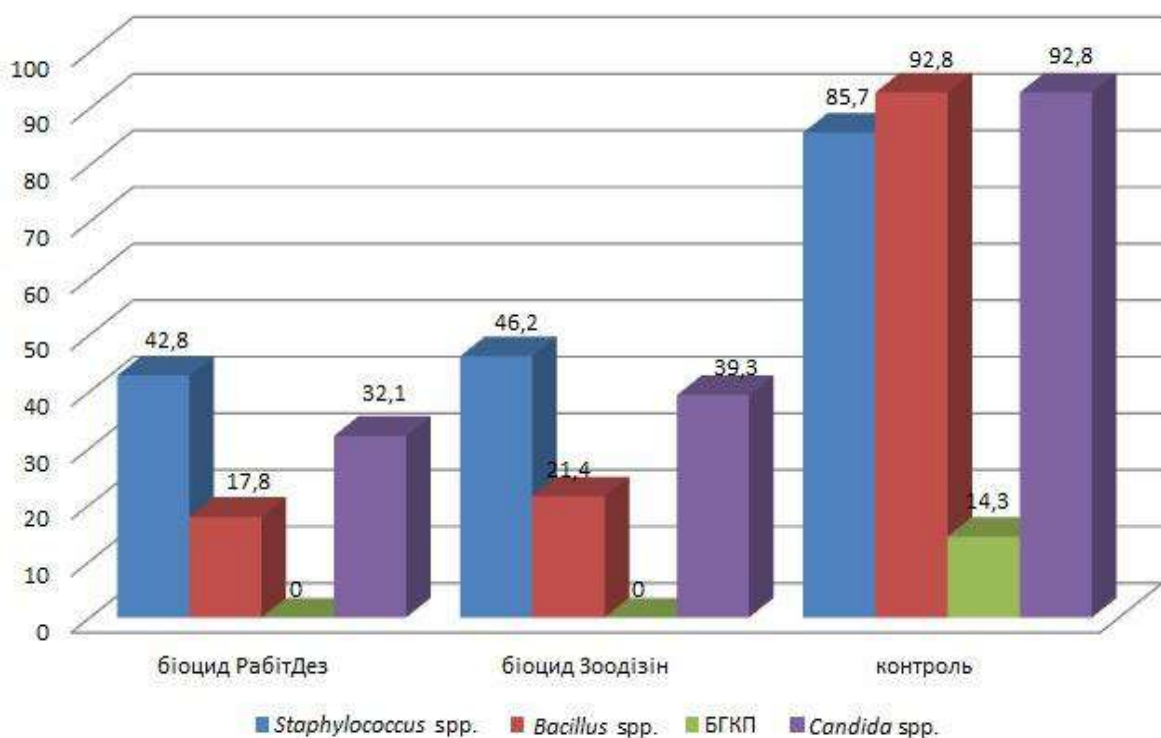


Рис. 3.26. Частота виділення ідентифікованої мікрофлори з носових ходів кролів за аерозольної дезінфекції засобами «РабітДез» і «Зоодізін», %, n=28

За частотою виявлення мікроскопічних грибів *Candida* spp. із носових ходів спостерігаємо аналогічну тенденцію як й інших мікроорганізмів, зокрема у дослідних групах тварин *Candida* spp. в 2,9 та 2,4 раз виявлялися рідше, ніж у групі контрольних кролів. Це дає підставу вважати, що аерозольний спосіб застосування розробленого нами дезінфектанту «РабітДез» зумовлює звільнення носових ходів від мікроорганізмів, які можуть бути збудниками хвороб та передаватися повітряно-крапельним шляхом.

З даних рис. 3.27 видно, що аерозольна обробка новоствореним біоцидом «РабітДез» у кролятниках впливала на кількість виділеної мікрофлори з носових ходів, порівнюючи з кроликами, які не піддавалися дезінфекції. Таку тенденцію спостерігаємо щодо всіх ідентифікованих груп мікроорганізмів, до того ж така сама закономірність була виражена й під час обробки в приміщеннях з кролями деззасобом «Зоодізін». Зокрема, кількість

мікроорганізмів *Staphylococcus* spp. за аерозольної дезінфекції деззасобом «РабітДез», становила $14,0 \pm 1,7$ КУО/змиву, що в 1,7 раз менше у порівнянні з кролями, які не піддавалися дезінфекції. За такої обробки деззасобом «РабітДез» кількість *Staphylococcus* spp. у носових ходах кролів була менша в 1,9 раз, ніж у кролів у контролі.

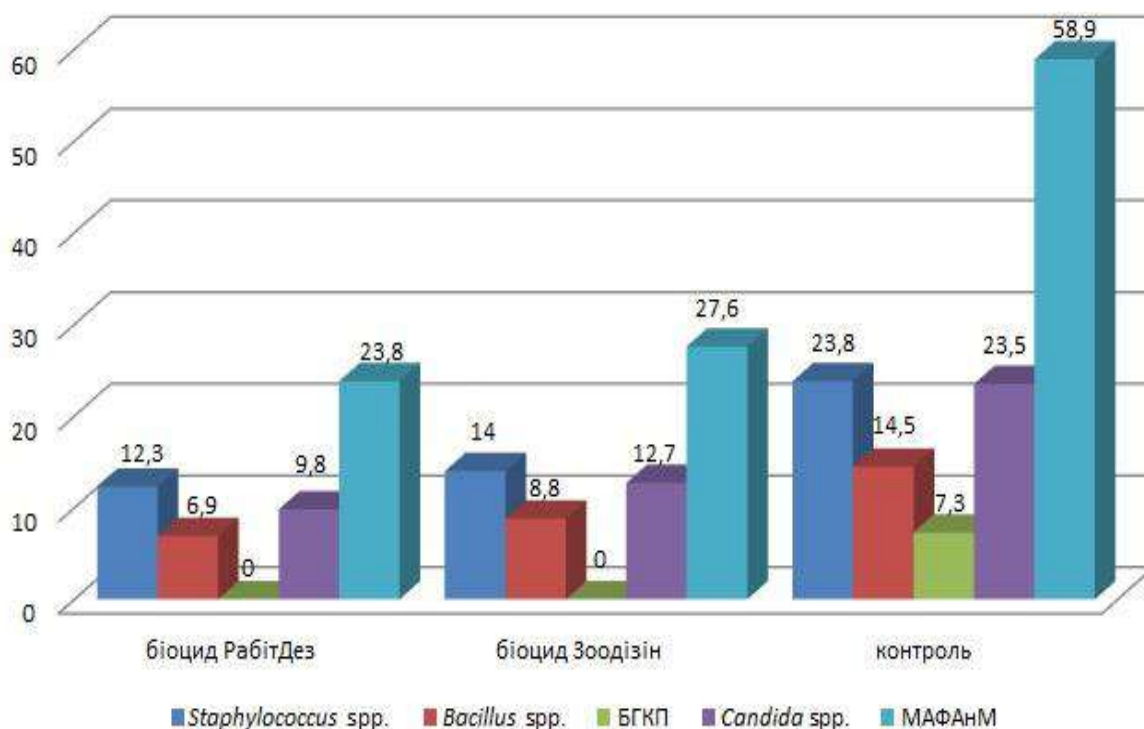


Рис. 3.27. Кількісна оцінка виділеної мікрофлори з носових ходів кролів за аерозольної дезінфекції засобами «РабітДез» і «Зоодізін», КУО/мл, n=28

Щодо інших видів виділеної мікробіоти то також спостерігаємо в середньому в 1,7–2,0 раз меншу кількість мікроорганізмів на слизовій оболонці кролів, які піддавалися аерозольній дезінфекції двома дезінфікуючими препаратами, порівнюючи з кролями, у кролятниках яких не проводили аерозольну обробку. Це вказує на те, що наш дезінфікуючий препарат можна застосовувати для лікування та профілактики хвороб кролів з респіраторним синдромом.

Таким чином, аерозольна дезінфекція засобом «РабітДез» за 2 % концентрації протягом 30 хв із витратою робочого розчину 10 мл/м^3

забезпечує добру дезінфікуючу дію щодо зниження частоти виділення та кількості мікроорганізмів на слизових оболонках носових ходів кролів.

3.3.2. Ефективність дезінфікуючого засобу «РабітДез» за аерозольної дезінфекції об'єктів середовища приміщень кролеферми

Досліджуючи мікробіологічні параметри повітря у приміщеннях для кролів за дезінфекції випробовуваними засобом (рис. 3.28) спостерігається значний дезінфікуючий вплив прототипу «Зоодізін» на мікробіоту повітря у приміщенні кролятників оскільки вміст групи мезофільної мікробіоти зменшувався в середньому в 72,3 рази. До того ж суттєво зменшилась кількість мікроорганізмів *Staphylococcus* spp. і *Candida* spp. у повітрі кролятників за аерозольного застосування прототипу, зокрема: *Staphylococcus* spp. в 115 разів, а *Candida* spp. в 130 разів, порівнюючи з кількістю у повітрі до дезінфекції. Такі мікробіологічні параметри повітря після аерозольної обробки свідчать про високу його бактерицидну ефективність на мікробіоту повітря в кролятниках.

З даних дослідів наведених на рис. 3.29 спостерігаються подібні зміни щодо зменшення мікрофлори повітря після аерозольної дезінфекції засобом «РабітДез». Тобто кратність зменшення мікроорганізмів у повітрі за впливу деззасобу «РабітДез» була практично таж сама, як за обробки біоцидом «Зоодізін».

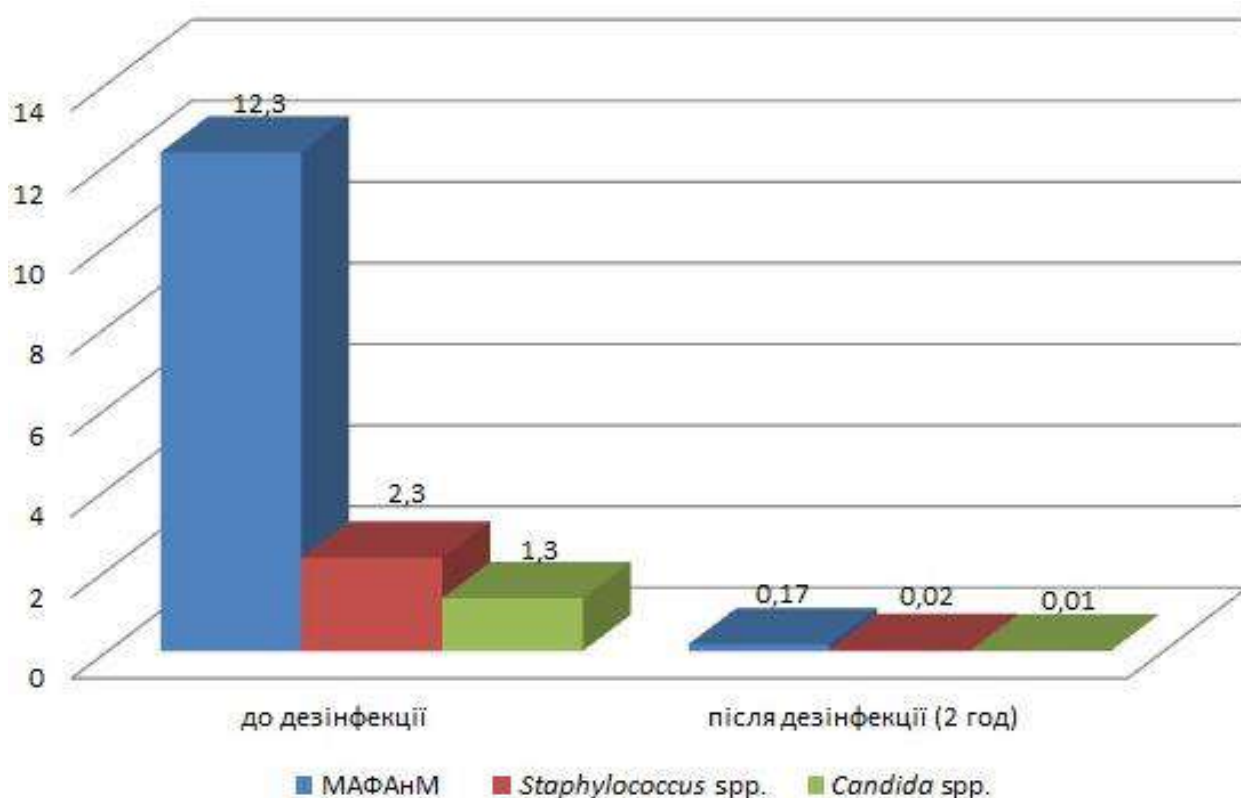


Рис. 3.28. Мікробіологічні параметри повітря у приміщеннях для кролів за дезінфекції засобом «Зоодізін», тис. КУО/м³, n=5

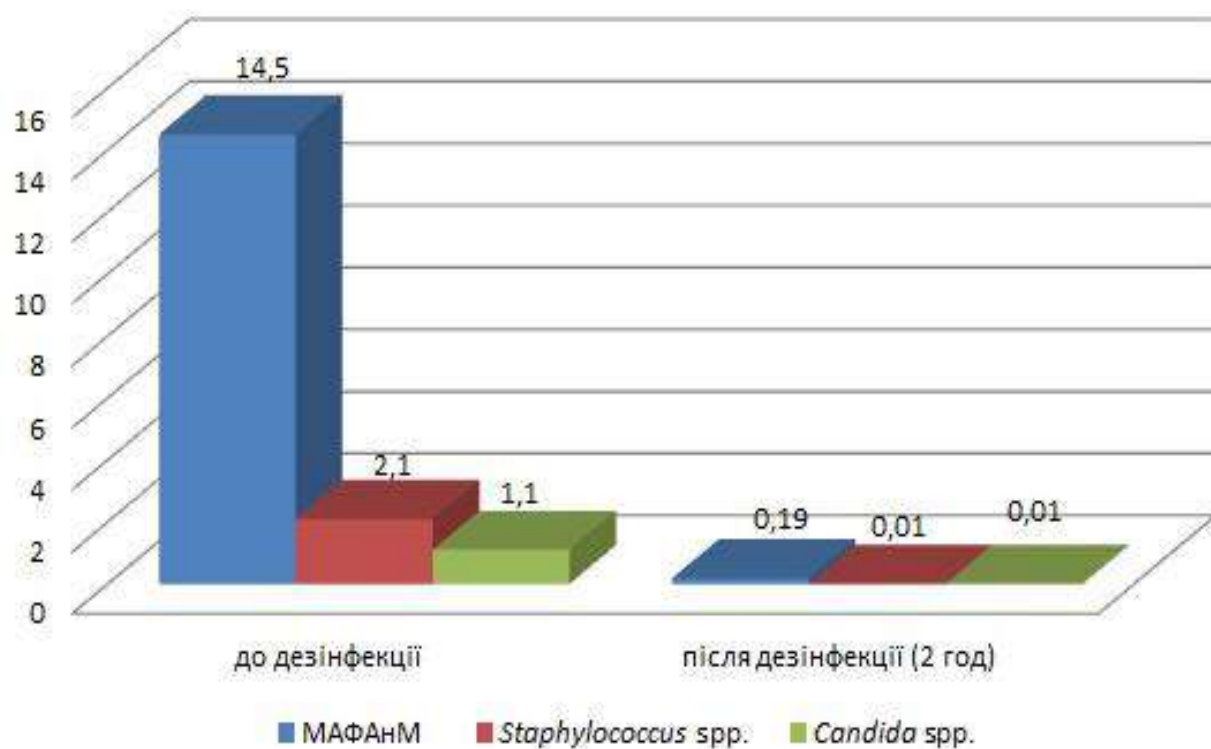


Рис. 3.29. Рівень мікроорганізмів повітря за аерозольного використання дезінфікуючого засобу «Рабітдез» тис. КУО/м³, n=5

З результатів табл. 3.24 видно, що контамінація МАФАНМ об'єктів навколишнього середовища в кролятиках до проведення дезінфекції була практично однакова, як за використання експериментального деззасобу «РабітДез», так і комерційного «Зоодізін» й становила від $4,5 \pm 0,2 \times 10^4$ КУО/см² площі (змиви з вікон) до $8,4 \pm 0,2 \times 10^5$ КУО/см² (змиви з підлоги). Проведення аерозольної дезінфекції з біоцидами «Зоодізін» та «РабітДез» добре знезаражувало вміст мезофільної мікробіоти, оскільки після змивів через 2 год від початку застосування препарату на досліджуваних об'єктах виявляло не більше 10^1 КУО/см² площі.

Таблиця 3.24

Мікробіологічна якість дезінфекції у приміщеннях для кролів за використання препаратів «РабітДез» та «Зоодізін» %, $M \pm m$, $n=12$

Дезінфекція	Мікробна контамінація (МАФАНМ) об'єктів приміщень за дезінфекції препаратами			
	підлога (решітка)	стіна (цемент)	годівниця	вікна
Деззасіб «РабітДез»				
До дезінфекції КУО/см ²	$8,4 \pm 0,2 \times 10^5$	$7,7 \pm 0,2 \times 10^4$	$5,8 \pm 0,2 \times 10^4$	$4,5 \pm 0,2 \times 10^4$
Після дезінфекції КУО/см ²	$6,7 \pm 0,2 \times 10^1$	$4,1 \pm 0,2 \times 10^1$	$4,6 \pm 0,2 \times 10^1$	$3,3 \pm 0,2 \times 10^1$
Ефективність дезінфекції, %	99,99	99,99	99,99	99,99
Прототип «Зоодізін»				
До дезінфекції КУО/см ²	$6,6 \pm 0,2 \times 10^5$	$7,1 \pm 0,3 \times 10^4$	$5,0 \pm 0,2 \times 10^4$	$4,7 \pm 0,2 \times 10^4$
Після дезінфекції КУО/см ²	$5,1 \pm 0,2 \times 10^1$	$3,5 \pm 0,2 \times 10^1$	$3,9 \pm 0,2 \times 10^1$	$3,4 \pm 0,2 \times 10^1$
Ефективність дезінфекції, %	99,99	99,99	99,99	99,99

Така знезаражуюча дія вважається дуже доброю, оскільки ефективність дезінфекції становила більше 99 %. Високу знезаражуючу дію відмічали також при аерозольній обробці в кролятниках дезінфектантом «РабітДез», яка була 99,9 %.

Отже, дезінфектант «РабітДез» проявляє високу дезінфікуючу дію на об'єкти внутрішнього середовища кролятників за аерозольного застосування в приміщеннях кролеферм.

3.3.3. Імунореактивність організму кролів за застосування деззасобу «РабітДез» та прототипу «Зоодізін»

3.3.3.1. Стан клітинної ланки імунітету кролів за дезінфекції засобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін»

В результаті досліджень лімфоцитів і їх субпопуляцій (табл.3.25) встановлено, що у кролів контрольної групи, які не піддавались дезінфекції експериментальним деззасобом «РабітДез», рівень лімфоцитів був у межах 35,34 -36,21 % у всі терміни досліджень.

Застосування прототипу «Зоодізіну» (1 дослідна група) та дезінфектанта у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група) не спричиняло вірогідних змін у концентрації лімфоцитів.

У кролів 3 дослідної групи, які були в умовах застосування випробуваного дезінфектанту у складі ПГМГ, димексид та наноаквахелат Ag, встановлено зростання рівня лімфоцитів до $39,95 \pm 1,39$ % через 2 місяці застосування, до $40,95 \pm 1,46$ % ($p < 0,05$) через 2,5 місяців і до $40,82 \pm 1,28$ % ($p < 0,05$) через 3 місяці застосування. При цьому вірогідні зміни спостерігались у вмісті лімфоцитів кролів через 2,5 і 3 місяці застосування експериментальної композиції дезінфектанту.

Додаткове внесення до складу дезінфектанта «РабітДез» наноаквахелату Ge сприяло вірогідним змінам вмісту лейкоцитів в усі дослідні періоди, а саме: після 2 місяців застосування рівень лімфоцитів зріс

до $40,25 \pm 1,36$ % ($p < 0,05$), після 2,5 місяців – до $40,54 \pm 1,45$ % ($p < 0,05$) і після 3 місяців – до $41,45 \pm 1,46$ % ($p < 0,01$).

Таблиця 3.25

Рівень лімфоцитів, Т- і В-лімфоцитів крові кролів за дезінфекції засобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» ($M \pm m$, $n=10$)

Група	Термін	Лімфоцити, %	Т –лімфоцити, %	В-лімфоцити, %
К	2 міс.	$36,21 \pm 1,31$	$54,43 \pm 1,54$	$16,24 \pm 0,92$
	2,5 міс.	$35,34 \pm 1,30$	$54,81 \pm 1,59$	$16,22 \pm 0,93$
	3 міс.	$35,68 \pm 1,28$	$55,12 \pm 1,49$	$16,24 \pm 0,88$
I	2 міс.	$35,48 \pm 1,39$	$54,44 \pm 2,01$	$16,21 \pm 0,94$
	2,5 міс.	$37,82 \pm 1,10$	$55,63 \pm 1,44$	$16,43 \pm 0,98$
	3 міс.	$39,42 \pm 1,45$	$56,26 \pm 1,41$	$16,58 \pm 0,99$
II	2 міс.	$36,51 \pm 1,96$	$54,18 \pm 2,04$	$15,86 \pm 0,86$
	2,5 міс.	$37,15 \pm 1,35$	$55,19 \pm 2,02$	$16,63 \pm 0,87$
	3 міс.	$37,28 \pm 1,24$	$55,53 \pm 1,47$	$16,59 \pm 0,92$
III	2 міс.	$39,95 \pm 1,39$	$59,75 \pm 1,56^*$	$18,44 \pm 0,89^*$
	2,5 міс.	$40,95 \pm 1,46^*$	$59,93 \pm 1,52^*$	$18,56 \pm 0,84$
	3 міс.	$40,82 \pm 1,28^*$	$59,44 \pm 1,46$	$18,62 \pm 0,86^{**}$
IV	2 міс.	$40,25 \pm 1,36^*$	$60,98 \pm 1,65^{**}$	$18,79 \pm 0,89^*$
	2,5 міс.	$40,54 \pm 1,45^*$	$60,33 \pm 1,48^*$	$18,89 \pm 0,83^*$
	3 міс.	$41,45 \pm 1,46^{**}$	$60,61 \pm 1,36^*$	$18,92 \pm 0,87^*$

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

Подібні динамічні зміни спостерігали і стосовно Т- і В-лімфоцитів, які також стосувались лише кролів 3 і 4 дослідних груп. При цьому варто відзначити, що зростання рівня Т- і В-лімфоцитів було суттєвішим при застосуванні в складі дезінфектанту обох наноаквахелатів Ag і Ge (4 дослідна група).

Зокрема, при наявності в складі дезінфектанту лише ПГМГ, димексиду і наноаквахедатів Ag (3 дослідна група) рівень Т-лімфоцитів зростав уже на 2 та на 2,5 місячному застосуванні відповідно до 59,75 % ($p<0,05$) та до 59,93 % ($p<0,05$). На 3 місяці застосування рівень Т-лімфоцитів теж був вищим у порівнянні з контролем проте вірогідність не була встановлена. Вірогідно вищими були показники вмісту В-лімфоцитів кролів порівняно з контрольними тваринами, окрім даних після 2,5 місячного застосування вказаної композиції дезінфектанту, хоча тенденційно рівень В-лімфоцитів тут теж був вищим.

За додаткового внесення у склад дезінфектанту наноаквахелату Ge (4 дослідна група) кількість Т- і В-лімфоцитів надалі зростали проте не виходила за межі фізіологічної норми. А саме: рівень Т-лімфоцитів на 2, 2,5 і 3 місяці застосування біоциду зріс до 60,98 % ($p<0,01$), 60,33 % ($p<0,05$) та $60,61\pm 1,36$ % ($p<0,05$), а В-лімфоцитів до $18,79\pm 0,89$ % ($p<0,05$), $18,89\pm 0,83$ % ($p<0,05$) та $18,92\pm 0,87$ % ($p<0,05$) відповідно.

Порівняльна дія експериментальних дезінфектантів на рівень Т-хелперів, Т-супресорів і 0-клітин у крові кролів представлено у табл. 3.26. Так у тварин контрольної групи вміст 0-клітин був в межах 25,28 - 25,71 %, Т-хелперів – 30,70 - 30,80 % і Т-супресорів – 25,84 - 25,90 % відповідно.

За застосування прототипу «Зоодізін» (1 дослідна група) рівень 0-клітин не піддавався впливу дезінфектанта, оскільки вірогідних змін не було встановлено. Відсутність впливу дезінфектанта у складі ПГМГ та димексиду на вміст 0-клітин теж спостерігався у кролів 2 дослідної групи. Їх рівень був в межах 25,21 - 25,83 % у всі дослідні періоди.

Проте у кролів 3 та 4 дослідних груп, які були піддані аерозольній дезінфекції засобами у складі відповідно ПГМГ і димексиду та ПГМГ, димексиду та наноаквахелату Ag рівень 0-клітин крові кролів був вірогідно вищим у всі дослідні періоди. Так у тварин 3 групи на 2 місяць експерименту вміст 0-клітин зростав до $27,94\pm 0,70$ % ($P<0,05$), на 2,5 місяці – до $28,22\pm 0,95$ % ($P<0,05$) і на 3 місяці – до $28,45\pm 0,80$ % ($P<0,01$), а у кролів 4 групи до

28,86±0,70 % (P<0,01), 28,92±0,95 % (P<0,01) та 29,33±0,87 % (P<0,01) відповідно на 2, 2,5 і 3 місяці дослідження.

Таблиця 3.26

Динаміка рівня Т-хелперів, Т-супресорів і 0-клітин крові кролів за дезінфекції засобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» (M±m, n=10)

Група	Термін	0-клітини, %	Т-хелпери, %	Т-супресори, %
К	2 міс.	25,34±0,77	30,70±0,25	25,90±0,65
	2,5 міс.	25,28±0,65	30,80±0,31	25,84±0,48
	3 міс.	25,71±0,45	30,73±0,44	25,88±0,64
I	2 міс.	25,65±0,80	30,75±0,55	25,87±0,58
	2,5 міс.	26,15±0,77	30,94±0,72	25,35±0,78
	3 міс.	25,32±0,76	30,10±0,91	24,70±0,84
II	2 міс.	25,83±0,84	30,79±0,53	25,90±0,90
	2,5 міс.	25,21±0,89	30,85±0,67	25,98±0,72
	3 міс.	25,55±0,85	30,89±0,59	26,15±0,75
III	2 міс.	27,94±0,70*	31,97±0,64*	23,85±0,68*
	2,5 міс.	28,22±0,95*	32,17±0,43*	23,65±0,65*
	3 міс.	28,45±0,80**	32,20±0,47*	23,55±0,72*
IV	2 міс.	28,86±0,70**	32,03±0,49*	22,86±0,74**
	2,5 міс.	28,92±0,95**	32,84±0,66*	22,75±0,97*
	3 міс.	29,33±0,87**	33,87±0,67***	22,60±0,87**

Примітка: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001 у порівнянні з контрольною групою.

Варто зауважити, що відсутність вірогідних змін також встановлено у рівні Т- хелперів і Т- супресорів при застосуванні прототипу «Зоодізін» та дезінфектанта у складі ПГМГ та димексиду (1 і 2 дослідні групи). При цьому вміст Т-хелперів коливався в межах 30,10 - 30,94 % , а Т-супресорів – 24,70 - 25,98 %.

Додаткове ж введенням до складу дезінфектанта наноаквахелатів Ag і Ge (3 і 4 дослідні групи) спричинило вірогідне зростання рівня Т-хелперів. Зокрема, у тварин 3 групи на 2 місяць експерименту вміст Т-хелперів зростав до $31,97 \pm 0,64$ % ($P < 0,05$), на 2,5 місяці – до $32,17 \pm 0,43$ % ($P < 0,05$) і на 3 місяці – до $32,20 \pm 0,47$ % ($P < 0,05$), а у кролів 4 групи до $32,03 \pm 0,49$ % ($P < 0,05$), $32,84 \pm 0,66$ % ($P < 0,01$) та $33,87 \pm 0,67$ % ($P < 0,001$) відповідно на 2, 2,5 і 3 місяці дослідження.

Проте, протилежна динаміка спостерігалась відносно концентрації Т-супресорів у крові кролів за додаткового введенням до складу дезінфектанта наноаквахелатів Ag і Ge відповідно для тварин 3 і 4 дослідних груп. Так у кролів 3 групи на 2 місяць експерименту вміст Т-супресорів знижувався до $23,85 \pm 0,68$ % ($P < 0,05$), на 2,5 місяці – до $23,65 \pm 0,65$ % ($P < 0,05$) і на 3 місяці – до $23,55 \pm 0,72$ % ($P < 0,05$), а у кролів 4 групи до $22,86 \pm 0,74$ % ($P < 0,01$), $22,75 \pm 0,97$ % ($P < 0,05$) та $22,60 \pm 0,87$ % ($P < 0,01$) відповідно на 2, 2,5 і 3 місяці дослідження. При цьому рівень досліджуваних імунокомпетентних клітин не виходив за межі норми.

Варто зауважити, що результати досліджень клітинної ланки імунітету кролів були в межах фізіологічної норми.

Результати досліджень використані при підготовці статті [238].

3.3.4.2 Стан гуморальної ланки імунітету кролів за застосування аерозольних дезінфектантів «Зоодізін» та «РабітДез»

В результаті проведених досліджень гуморальної ланки імунітету кролів (табл. 3.27) було встановлено, що рівень гама-глобулінів у крові кролів контрольної групи у всі періоди дослідження перебував в межах 17,60-18,22 %.

Застосування в процесі дезінфекції прототипом «Зоодізін» (1 дослідна група) не спричиняло вірогідних змін вмісту гама-глобулінів, який перебував на рівні 17,26-18,32 %. Аналогічна відсутність вірогідних змін у рівні гама-глобулінів прослідковувалась за застосування в якості дезінфектанта біоциду

у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група). За цих умов вміст гама-глобулінів був у межах 17,41-18,33 %.

Таблиця 3.27

Динаміка вмісту імунокомпетентних протеїнів крові кролів за дезінфекції засобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» ($M \pm m$, $n=10$)

Група	Термін	Гама-глобуліни, %	Бета-глобуліни, %	Серомукоїди, мг/см3
К	2 міс.	17,60±0,61	9,91±0,40	0,24±0,02
	2,5 міс.	18,22±0,45	10,10±0,35	0,23±0,04
	3 міс.	17,71±0,54	10,05±0,33	0,22±0,03
I	2 міс.	17,26±0,62	10,33±0,51	0,25±0,05
	2,5 міс.	18,32±0,59	11,25±0,34	0,24±0,03
	3 міс.	17,54±0,80	10,96±0,44	0,26±0,04
II	2 міс.	17,75±0,68	10,14±0,49	0,23±0,02
	2,5 міс.	18,33±0,76	10,53±0,37	0,24±0,03
	3 міс.	17,41±0,61	11,16±0,39	0,25±0,03
III	2 міс.	19,20±0,40*	11,35±0,42*	0,25±0,05
	2,5 міс.	19,52±0,31*	11,44±0,41	0,24±0,04
	3 міс.	19,55±0,42*	11,59±0,45*	0,23±0,03
IV	2 міс.	20,35±0,53**	11,75±0,59*	0,25±0,02
	2,5 міс.	20,06±0,64*	11,84±0,52*	0,26±0,03
	3 міс.	20,12±0,41**	11,95±0,58*	0,25±0,01

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

Вірогідні ж зміни у концентрації гама-глобулінів крові дослідних кролів у всі періоди експерименту можна було спостерігати у тварин 3 та 4 дослідних груп. А саме, за додаткового включення до складу деззасобу наноаквахелату Ag (3 дослідна група) рівень гама-глобулінів зростав до 19,20±0,40 % ($P < 0,05$) через 2 місяці застосування дезінфектанту, до

19,52±0,31 % ($P<0,05$) через 2,5 місяці та до 19,55±0,42 % ($P<0,05$) через 3 місяці.

За використання повнокомпонентного деззасобу «РабітДез» у складі ПГМГ, димексиду, наноаквахелатів Ag і Ge збільшення концентрації гама-глобулінів крові дослідних кролів було більш вираженим. Зокрема, рівень цих імунних протеїнів через 2 місяці проведення дезінфекції підвищувався до 20,35±0,53 % ($P<0,01$), через 2,5 місяці – до 20,06±0,64 % ($P<0,05$) і через 3 місяці – до 20,12±0,41 % ($P<0,01$).

Подібна динамік в часовому діапазоні застосування експериментальних варіантів розроблюваного дезінфектанту та прототипу була встановлена стосовно концентрації бета-глобулінів. Так, у крові експериментальних кролів контрольної, 1 і 2 дослідних груп, які піддавались обробці відповідно прототипом «Зоодізн» та варіантом експериментального дезінфектанта на основі ПГМГ та димексиду вміст бета-глобулінів був майже на одному рівні, на що вказує відсутність вірогідних змін. А саме, концентрація цієї імуногенної фракції протеїнів крові була у кролів контрольної групи в межах 9,91-10,10 %, 1 дослідної групи – 10,33-11,25 % та 2 дослідної групи – 10,14-11,16 %.

Проте, у крові дослідних тварин 3 та 4 груп, яких обробляли деззасобом з додатковим включенням відповідно наноаквахелату Ag та комплексу наноаквахелату Ag та Ge, прослідковується вірогідне зростання рівня бета-глобулінів. А саме, у крові кролів 3 дослідної групи вміст бета-глобулінів зріс через 2 місяці застосування деззасобу до 11,35±0,42 % ($P<0,05$), через 2,5 місяці – до 11,44±0,41 % та через 3 місяці – до 11,59±0,45 % ($P<0,05$). Проте більш суттєвою була різниця рівня цих протеїнів у кролів 4 дослідної групи, яка відповідно періодів дослідження становила 11,75±0,59 % ($P<0,05$), 11,84±0,52 % ($P<0,05$) та 11,95±0,58 % ($P<0,05$).

Варто зазначити, що у всі періоди досліджень у кролів усіх експериментальних груп не встановлено вірогідних змін рівня серомукоїдів порівняно з тваринами контрольної групи, який був в межах 0,22-0,26 мг/см³.

Неоднозначними за умов дослідів були результати досліджень (табл. 3.28) рівня загальної кількості імуноглобулінів (Ig) та їх підкласів, а також циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Таблиця 3.28

**Динаміка кількості імуноглобулінів та ЦІК крові кролів за дезінфекції
засобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» ($M \pm m$, $n=10$)**

Група	Термін	Загальна к-ть Ig, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	Ig A, г/л	ЦІК, мг/см ³
К	2 міс.	10,84±0,28	7,75±0,26	2,06±0,05	1,03±0,03	0,09±0,01
	2,5 міс.	10,81±0,26	7,78±0,23	2,09±0,04	0,94±0,04	0,07±0,02
	3 міс.	10,79±0,27	7,75±0,25	2,02±0,06	1,02±0,03	0,10±0,01
I	2 міс.	10,84±0,26	7,71±0,31	2,02±0,05	1,11±0,05	0,07±0,01
	2,5 міс.	10,87±0,24	7,82±0,23	2,08±0,06	0,97±0,04	0,10±0,02
	3 міс.	10,96±0,27	7,84±0,32	2,10±0,6	1,02±0,05	0,11±0,02
II	2 міс.	11,05±0,35	8,02±0,32	2,11±0,07	0,92±0,03	0,12±0,02
	2,5 міс.	11,09±0,38	7,95±0,29	2,10±0,06	1,04±0,03	0,11±0,02
	3 міс.	10,94±0,26	7,94±0,26	2,09±0,05	0,91±0,04	0,09±0,01
III	2 міс.	11,69±0,25*	8,44±0,20*	2,12±0,07	1,13±0,03*	0,08±0,01
	2,5 міс.	11,64±0,24*	8,46±0,25	2,06±0,06	1,12±0,05*	0,08±0,02
	3 міс.	11,75±0,28*	8,53±0,26*	2,11±0,04	1,11±0,04*	0,11±0,01
IV	2 міс.	11,93±0,36*	8,55±0,25*	2,23±0,06*	1,15±0,04*	0,09±0,02
	2,5 міс.	11,99±0,34*	8,53±0,23*	2,32±0,06**	1,14±0,06*	0,08±0,03
	3 міс.	11,98±0,41*	8,52±0,22*	2,30±0,07**	1,16±0,04*	0,09±0,01

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ у порівнянні з контрольною групою.

Концентрація загальної кількості імуноглобулінів у крові кролів контрольної групи у всі періоди дослідження була в межах 10,79-10,84 г/л. За використання в якості деззасобу прототипу «Зоодізін» (1 дослідна група) та композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ та димексиду

(2 дослідна група) вірогідних змін у вмісті загальної кількості імуноглобулінів крові порівняно з тваринами контрольної групи не було встановлено. Їх рівень у крові тварин 1 дослідної групи був в межах 10,84-10,96 г/л, а 2 групи – 10,94-11,09 г/л в часовому діапазоні досліджень.

Додаткове внесення до складу експериментального деззасобу наноаквахелату Ag (3 дослідна група) спричинило вірогідне збільшення концентрації загальної кількості імуноглобулінів через 2, 2,5 і 3 місяці застосування дезінфектанту відповідно до $11,69 \pm 0,25$ г/л ($P < 0,05$), $11,64 \pm 0,24$ г/л ($P < 0,05$) та $11,75 \pm 0,28$ г/л ($P < 0,05$). Більш суттєвими було підвищення рівня загальних імуноглобулінів крові дослідних кролів 4 групи, де до складу експериментального деззасобу «РабітДез» поряд з наноаквахелатом Ag входив наноаквахелат Ge. Так, через 2 місяці застосування досліджуваного дезінфектанта спостерігали зростання вмісту цих імунних протеїнів до $11,93 \pm 0,36$ г/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до $11,99 \pm 0,34$ г/л ($P < 0,05$) і через 3 місяці – до $11,98 \pm 0,41$ г/л ($P < 0,05$).

Динамічні зміни вмісту загальної кількості імуноглобулінів за застосування дезінфектантів відбувались за рахунок їх підкласів. Проте однозначності стосовно усіх підкласів імуноглобулінів у цих змінах не було. Так, у кролів 3 дослідної групи зміни у концентрації загальної кількості імуноглобулінів відбулись за рахунок Ig G та Ig A. А саме, рівень Ig G за 2 місяці застосування деззасобу підвищився до $8,44 \pm 0,20$ г/л ($P < 0,05$), за 2,5 місяці – до $8,46 \pm 0,25$ г/л і за 3 місяці – до $8,53 \pm 0,26$ г/л ($P < 0,05$). Аналогічні зміни прослідковувалась і стосовно Ig A, вміст якого збільшувався через 2 місяці проведення дезінфекції до $1,13 \pm 0,03$ г/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до $1,12 \pm 0,05$ г/л ($P < 0,05$) і через 3 місяці – до $1,11 \pm 0,04$ г/л ($P < 0,05$). При цьому динамічних змін у рівні Ig M не спостерігалось і він практично залишався на рівні контрольної групи тварин.

Слід уточнити, що концентрація Ig G, Ig M та Ig A у крові кролів контрольної групи у всі періоди дослідження була в межах відповідно 7,75-7,78 г/л, 2,02-2,09 г/л і 0,94-1,03 г/л. За використання в якості деззасобу

прототипу «Зоодізін» (1 дослідна група) та композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група) вірогідних змін у вмісті Ig G, Ig M та Ig A крові порівняно з тваринами контрольної групи не було встановлено. Їх рівень у крові тварин 1 дослідної групи був відповідно в межах 7,71-7,84 г/л, 2,02-2,10 г/л і 0,97- 1,11 г/л, а 2 групи – 7,94-8,02 г/л, 2,09-2,11 г/л і 0,91-1,04 г/л в часовому діапазоні досліджень.

У експериментальних кролів 4 дослідної групи, де застосовували деззасіб «РабітДез» з додатковим внесенням у склад наноаквахелату Ge зміни у концентрації загальної кількості імуноглобулінів відбулись за рахунок Ig G, Ig M та Ig A. А саме, рівень Ig G за 2 місяці застосування деззасобу підвищився до $8,55 \pm 0,25$ г/л ($P < 0,05$), за 2,5 місяці – до $8,53 \pm 0,23$ г/л ($P < 0,05$) і за 3 місяці – до $8,52 \pm 0,22$ г/л ($P < 0,05$). Аналогічні зміни прослідковувалась і стосовно Ig M, вміст якого збільшувався через 2 місяці проведення дезінфекції до $2,23 \pm 0,06$ г/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до $2,32 \pm 0,06$ г/л ($P < 0,01$) і через 3 місяці – до $2,30 \pm 0,07$ г/л ($P < 0,05$). Більш суттєвим було також підвищення рівня Ig A порівняно з кролями 3 дослідної групи. Зокрема, вміст Ig A за 2 місяці застосування деззасобу збільшувався до $1,15 \pm 0,04$ г/л ($P < 0,05$), за 2,5 місяці – до $1,14 \pm 0,06$ г/л ($P < 0,05$) і за 3 місяці – до $1,16 \pm 0,04$ г/л ($P < 0,05$).

Варто зауважити, що при вказаних змінах рівнів загальних імуноглобулінів та їх підкласів Ig G, Ig M та Ig A вміст ЦІК в усіх дослідних групах залишався в межах 0,07-0,12 мг/см³. При цьому вірогідної різниці не було встановлено.

Усі досліджувані показники гуморальної ланки імунітету кролів були в межах фізіологічної норми.

Наведені результати досліджень опубліковані у статті [238].

3.3.4.3 Стан неспецифічної резистентності організму кролів за застосування аерозольного дезінфектанту «РабітДез»

Вивчення впливу прототипу «Зоодізін» та різних композицій експериментального деззасобу на гуморальну ланку неспецифічної резистентності організму кролів проводили враховуючи бактерицидну (БАСК) та лізоцимну (ЛАСК) активності (табл. 3.29), рівень яких у кролів контрольної групи коливався відповідно в межах 41,56-42,24 % та 28,24-29,22 %.

За проведення дезінфекції прототипом «Зоодізін» (1 група) та дослідною композицією експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 група) вірогідних змін у бактерицидній та лізоцимній активності не було встановлено. За цих умов рівень бактерицидної активності у кролів 1 групи був у межах 41,99-43,00 %, а у тварин 2 групи – 41,72-42,94 %. При цьому лізоцимна активність відповідно становила 28,81-30,02 % та 29,11-29,65 % в розрізі часового діапазону досліджень.

Проте, із включенням до складу експериментального дезінфектанту наноаквахелатів Ag і Ge бактерицидна та лізоцимна активності вірогідно зростають, особливо за наявності обох компонентів у складі пропонованого деззасобу «РабітДез» (4 група).

Так, внесення до складу експериментального деззасобу лише наноаквахелату Ag (3 група) спричиняло збільшення лізоцимної активності через 2 місяці після його застосування до $31,62 \pm 0,71$ % ($P < 0,05$) , через 2,5 місяці – до $32,14 \pm 0,95$ % ($P < 0,05$) та через 3 місяці – до $32,49 \pm 0,72$ % ($P < 0,05$). За наявності в складі деззасобу «РабітДез» обох наноаквахелатів Ag і Ge (4 група) лізоцимна активність зростала через 2 місяці застосування до $32,95 \pm 0,98$ % ($P < 0,01$), через 2,5 місяці – до $32,71 \pm 0,99$ % ($P < 0,01$) та через 3 місяці – до $32,85 \pm 0,93$ % ($P < 0,05$).

Подібна динаміка спостерігалась і стосовно бактерицидної активності. Зокрема, у кролів 3 групи бактерицидна активність зросла через 2 місяці застосування деззасобу до $45,21 \pm 1,15$ %, через 2,5 місяці – до $45,15 \pm 1,10$ %

($P < 0,05$) та через 3 місяці – до $45,81 \pm 1,12$ % ($P < 0,01$). При цьому вірогідні зміни спостерігались лише з 2,5 місяця застосування, хоча тенденційно рівень бактерицидної активності зростав на 3 % уже через 2 місяці застосування. При додатковому застосуванні у складі дезінфектанту «РабітДез» наноаквахелату Ge бактерицидна активність була найвищою і становила на 2 місяці застосування $46,15 \pm 1,15$ % ($P < 0,05$), на 2,5 місяці – $46,25 \pm 1,12$ % ($P < 0,05$), на 3 місяці – $47,02 \pm 1,14$ % ($P < 0,01$).

Таблиця 3.29

Динаміка показників неспецифічної резистентності організму кролів за дезінфекції засобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» ($M \pm m$, $n=10$)

Група	Термін	Фагоцитарна активність, %	Фагоцитарний індекс, од.	ЛАСК, %	БАСК, %
К	2 міс.	$25,53 \pm 0,91$	$8,15 \pm 0,18$	$28,24 \pm 0,94$	$42,21 \pm 1,18$
	2,5 міс.	$26,42 \pm 0,92$	$8,18 \pm 0,15$	$28,53 \pm 0,89$	$41,56 \pm 1,12$
	3 міс.	$26,55 \pm 0,84$	$8,16 \pm 0,16$	$29,22 \pm 0,88$	$42,24 \pm 1,19$
I	2 міс.	$27,71 \pm 0,95$	$8,10 \pm 0,17$	$28,81 \pm 0,75$	$42,88 \pm 1,15$
	2,5 міс.	$26,88 \pm 0,99$	$8,19 \pm 0,21$	$30,01 \pm 0,99$	$41,99 \pm 1,19$
	3 міс.	$27,12 \pm 0,89$	$8,14 \pm 0,19$	$30,02 \pm 0,73$	$43,00 \pm 1,10$
II	2 міс.	$25,99 \pm 1,02$	$8,12 \pm 0,18$	$29,65 \pm 0,77$	$42,94 \pm 1,21$
	2,5 міс.	$27,45 \pm 0,85$	$8,20 \pm 0,19$	$29,23 \pm 0,81$	$41,83 \pm 1,11$
	3 міс.	$27,70 \pm 0,89$	$8,14 \pm 0,22$	$29,11 \pm 0,89$	$41,72 \pm 2,10$
III	2 міс.	$28,91 \pm 0,93^*$	$8,69 \pm 0,15^*$	$31,62 \pm 0,71^*$	$45,21 \pm 1,15$
	2,5 міс.	$28,97 \pm 0,90$	$8,75 \pm 0,18^*$	$32,14 \pm 0,95^*$	$45,15 \pm 1,10^*$
	3 міс.	$29,00 \pm 0,91$	$8,80 \pm 0,14^{**}$	$32,49 \pm 0,72^*$	$45,81 \pm 1,12^{**}$
IV	2 міс.	$29,23 \pm 0,90^*$	$8,91 \pm 0,15^{**}$	$32,95 \pm 0,98^{**}$	$46,15 \pm 1,15^*$
	2,5 міс.	$29,45 \pm 0,93^*$	$8,95 \pm 0,16^{**}$	$32,71 \pm 0,99^{**}$	$46,25 \pm 1,12^{**}$
	3 міс.	$29,77 \pm 0,89^*$	$8,98 \pm 0,14^{**}$	$32,85 \pm 0,93^*$	$47,02 \pm 1,14^{**}$

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

В процесі експерименту досліджувався також стан клітинних факторів неспецифічної реактивності організму кролів в розрізі досліджуваних груп і часового діапазону (табл. 5). Зокрема, встановлювали особливості фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу у кролів контрольної та дослідних груп.

За результатами дослідження визначено, що застосування прототипу «Зоодізін» (1 група) та дослідної композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 група) не спричиняло вірогідного впливу на фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів та фагоцитарний індекс (ФІ) у кролів. А саме, рівень фагоцитарної активності був в межах вірогідної похибки і становив відповідно за дослідними групами 26,88-27,71 % та 25,99-27,70 % у порівнянні з кролями контрольної групи, де фагоцитарна активність була в межах 25,53-26,55 % згідно часового діапазону.

Проте, застосування додаткового компоненту у деззасобі у вигляді наноаквахелату Ag (3 група) спричиняло збільшення фагоцитарної активності через 2 місяці досліду до $28,91 \pm 0,93$ % ($P < 0,05$). Через 2,5 та 3 місяці за проведення аерозольної дезінфекції теж встановлено тенденційне зростання фагоцитарної активності відповідно до $28,97 \pm 0,90$ % та $29,00 \pm 0,91$ %, оскільки вірогідності у змінах не констатувалось.

За цих умов також прослідковується відповідна динаміка фагоцитарного індексу, яка характеризувалась вірогідними змінами, коли до складу експериментального дезінфектанту додатково входили наноаквахелати Ag і Ge (3 і 4 дослідні групи).

Зокрема, у кролів за застосування аерозольної дезінфекції прототипом «Зоодізін» (1 дослідна група) та дослідної композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 дослідна група) рівень фагоцитарного індексу був відповідно в межах 8,10-8,19 од. та 8,12-8,20 од. у порівнянні з тваринами контрольної групи, де фагоцитарний індекс становив 8,15-8,18 од., в часовому діапазоні досліджень за відсутності вірогідних змін.

У кролів 3 і 4 дослідних груп встановлено вірогідне зростання рівня

фагоцитарного індексу в усі часові діапазони досліджень, а саме: через 2 місяці застосування деззасобів відповідно до вказаних дослідних груп його рівень зріс до $8,69 \pm 0,15$ од. ($P < 0,05$) і $8,91 \pm 0,15$ од. ($P < 0,01$), через 2,5 місяці – до $8,75 \pm 0,18$ од. ($P < 0,05$) і $8,95 \pm 0,16$ од. ($P < 0,01$) та через 3 місяці – до $8,80 \pm 0,14$ од. ($P < 0,01$) і $8,98 \pm 0,14$ од. ($P < 0,01$).

Варто зауважити, що результати досліджень неспецифічної резистентності кролів були в межах фізіологічної норми.

Основні результати досліджень, викладені у даному пункті використані при підготовці статті [238].

3.3.5 Клініко-біохімічний статус організму кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез»

3.3.5.1 Гематологічний профіль крові дослідних кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез»

Дослідження клініко-біохімічних маркерів стану організму кролів в динаміці 3 місяців проведення аерозольної дезінфекції в присутності тварин експериментальним деззасобом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» проводилось з метою встановлення біосумісності експериментального біоциду та можливості його застосування на практиці.

Результати гематологічних досліджень, а саме: кількості еритроцитів, лейкоцитів та вмісту гемоглобіну, за вказаних умов наведені у таблиці 3.30.

Слід зауважити, що у крові кролів контрольної та дослідних груп кількість еритроцитів, лейкоцитів та вміст гемоглобіну були в межах фізіологічної норми. Зокрема, кількість еритроцитів, лейкоцитів та вміст гемоглобіну у крові тварин контрольної групи були в межах відповідно 5,05-5,08 Т/л, 7,05-7,25 Г/л та 105,08-107,67 г/л в часовому діапазоні 2-3 місяців експерименту.

Таблиця 3.30

Вміст еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну в крові кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» в період 3 місяців ($M \pm m$, $n=10$)

Група	Термін	Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л
К	2 міс.	5,08±0,26	7,06±0,32	105,08±3,30
	2,5 міс.	5,05±0,22	7,25±0,32	106,51±3,41
	3 міс.	5,06±0,23	7,05±0,38	107,67±4,22
I	2 міс.	5,11±0,25	7,24±0,41	109,33±2,61
	2,5 міс.	5,12±0,25	7,20±0,45	108,84±2,25
	3 міс.	5,08±0,22	7,50±0,32	110,01±3,10
II	2 міс.	5,09±0,21	7,23±0,42	110,12±2,50
	2,5 міс.	5,12±0,23	7,62±0,38	109,57±3,27
	3 міс.	5,10±0,24	7,22±0,38	108,11±5,02
III	2 міс.	5,36±0,22	7,18±0,35	110,65±4,72
	2,5 міс.	5,44±0,25	7,25±0,40	114,25±4,00
	3 міс.	5,47±0,24	7,20±0,36	114,36±4,05
IV	2 міс.	5,85±0,25*	7,33±0,34	117,75±4,44*
	2,5 міс.	5,80±0,27*	7,45±0,42	118,66±3,12*
	3 міс.	5,86±0,26*	7,50±0,42	121,12±3,16*

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Застосування для дезінфекції прототипу «Зоодізін» (1 група) та дослідної композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 група) не спричиняло вірогідних кількісних змін у рівні досліджуваних показників. А саме, кількість еритроцитів у крові кролів 1 та 2 дослідних груп гранично змінювалась в межах відповідно 5,08-5,12 Т/л і 5,09-5,12 Т/л, кількість лейкоцитів – в межах відповідно 7,20-7,50 Г/л і 7,22-

7,62 Г/л, а вміст гемоглобіну – в межах відповідно 108,84-110,01 г/л і 108,11-110,12 г/л.

За застосування композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ, димексиду та наноаквахелату Ag спостерігалась тенденція до збільшення кількості еритроцитів після 2 місяців застосування на 5,5 %, після 2,5 місяців – на 7,7 % та після 3 місяців – на 8,1 %, проте вірогідності у цих змінах не було встановлено. В абсолютних величинах кількість еритроцитів зростала у вказані часові періоди відповідно до $5,36 \pm 0,22$ Т/л, $5,44 \pm 0,25$ Т/л і $5,47 \pm 0,24$ Т/л.

Вірогідне ж збільшення кількості еритроцитів спостерігалась за додаткового внесення до складу експериментального деззасобу «РабітДез» наноаквахелату Ge, що в часовому діапазоні проведення досліджень 2, 2,5 і 3 місяців становило 15,1 %, 14,8 % та 15,8 %. Таким чином, кількість еритроцитів у крові дослідних кролів 4 групи відповідно визначалась на рівні $5,85 \pm 0,25$ Т/л ($P < 0,05$), $5,80 \pm 0,27$ Т/л ($P < 0,05$) і $5,86 \pm 0,26$ Т/л ($P < 0,05$).

Слід зауважити, що в кількісних характеристиках лейкоцитів крові кролів у всіх дослідних і контрольній групах та у всі часові діапазони експерименту вірогідних змін не встановлено. Абсолютні величини кількості лейкоцитів при цьому перебували для тварин контрольної групи в межах 7,05-7,25 Г/л, 1 дослідної групи – в межах 7,20-7,50 Г/л, 2 дослідної групи – в межах 7,22-7,62 Г/л, 3 дослідної групи – в межах 7,20-7,25 Г/л і 3 дослідної групи – в межах 7,33-7,50 Г/л.

Динамічні зміни вмісту гемоглобіну були ідентичні таким як у кількості еритроцитів. А саме, тенденційно рівень гемоглобіну крові кролів 3 дослідної групи, де застосовувався експериментальний варіант деззасобу у складі ПГМГ, димексиду та наноаквахелату Ag зростав через 2 місяці його застосування на 5,3 %, через 2,5 місяці – на 7,3 % і через 3 місяці застосування – на 6,2 %. При цьому вірогідних змін не було встановлено.

Проте, за застосування повокомпонентного біоциду «РабітДез», який додатково містив наноаквахелат Ge (4 дослідна група), встановлено вірогідні

зміни ($P < 0,05$) вмісту гемоглобіну у всі часові періоди експерименту. Зокрема, через 2 місяці застосування деззасобу «РабітДез» рівень гемоглобіну піднявся до $117,75 \pm 4,44$ г/л, через 2,5 місяці – до $118,66 \pm 3,12$ г/л і через 3 місяці – до $121,12 \pm 3,16$ г/л. Таким чином, встановлено системне збільшення вмісту гемоглобіну за застосування деззасобу «РабітДез» відповідно на 12,0 %, 11,4 % та 12,5 % в експериментальному часовому діапазоні, що позитивно корелює з даними кількості еритроцитів крові експериментальних кролів.

3.3.5.2 Біохімічний профіль крові дослідних кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез»

Важливим показником біохімічного профілю крові кролів є протеїнограми, які відображають пластичний резерв та біосинтетичну здатність організму. Неоднозначні зміни протеїнового спектру крові кролів були встановлені за застосування в аерозольній дезінфекції в присутності тварин прототипу «Зоодізіну» та експериментальних композицій біоциду «РабітДез» (табл. 9).

Так, рівень загального протеїну крові кролів контрольної групи перебував в межах 60,90-62,50 г/л в експериментальному часовому діапазоні. Застосування аерозольної дезінфекції в присутності кролів прототипом «Зоодізин» (1 дослідна група) та експериментальними варіантами деззасобу у складі ПГМГ, димексиду та наноаквахелату Ag (2 і 3 дослідні групи) не вплинуло негативно на рівень загального протеїну, на що вказує відсутність вірогідних змін у порівнянні з тваринами контрольної групи. Тенденційно дещо більшим був вміст загального протеїну у крові кролів 3 дослідної групи на 2, 2,5 та 3 місяці досліджень відповідно на 5,3 %, 4,1 % і 3,9 % проте ці зміни теж не були вірогідними. В абсолютних величинах рівень загального протеїну крові кролів 1 дослідної групи був в межах 62,81-63,51 г/л, 2 дослідної групи – 61,25-62,24 г/л і 3 дослідної групи – 64,14-64,95 г/л.

Таблиця 3.31

**Стан показників протеїнового профілю у плазмі крові кролів за
аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін»
в період 3 місяців ($M \pm m$, $n=10$)**

Група	Термін	Загальний протеїн, г/л	Альбуміни, г/л	Глобуліни, г/л
К	2 міс.	60,90±1,65	38,93±1,24	21,97±1,13
	2,5 міс.	61,68±1,72	38,33±1,52	23,35±1,11
	3 міс.	62,50±1,55	39,03±1,31	23,47±1,01
І	2 міс.	62,81±1,60	38,97±1,44	23,84±1,00
	2,5 міс.	63,26±1,87	39,70±1,92	23,56±1,24
	3 міс.	63,51±1,92	40,20±1,55	23,31±1,13
ІІ	2 міс.	61,25±1,64	39,30±1,40	21,95±1,15
	2,5 міс.	62,24±1,76	39,40±1,39	22,84±1,18
	3 міс.	62,04±1,93	40,52±1,38	21,52±1,10
ІІІ	2 міс.	64,14±1,83	38,72±1,52	25,42±1,10*
	2,5 міс.	64,21±1,89	37,53±1,32	26,68±1,14*
	3 міс.	64,95±1,81	38,28±1,46	26,67±1,09*
ІV	2 міс.	69,14±1,78*	43,54±1,42*	25,60±1,11*
	2,5 міс.	71,37±1,84**	43,72±1,32*	27,65±1,12*
	3 міс.	71,27±1,91**	43,28±1,22*	27,99±1,10*

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

Проте, застосування експериментального деззасобу «РабітДез» за наявності наноаквахелату Ge (4 дослідна група) сприяє вірогідному збільшенню вмісту загального протеїну крові кролів уже через 2-місячний термін до 69,14±1,78 г/л ($P < 0,05$). Вказані зміни були прогресуючими оскільки через 2,5 і 3 місяці експерименту рівень загального протеїну зростав до 71,37±1,84 г/л ($P < 0,01$) і 71,27±1,91 г/л ($P < 0,01$) відповідно.

Вказані зміни вмісту загального протеїну були обумовлені фракційним складом альбумінів і глобулінів. Зокрема, рівень альбумінів, який у крові кролів контрольної групи був в межах 38,33-39,03 г/л та перебував без змін, що підтверджується відсутністю вірогідності, і у крові тварин 1, 2 і 3 дослідних груп, які були під впливом аерозолі відповідно прототипу «Зоодізіну», експериментальних варіантів деззасобу у складі ПГМГ, димексиду та додатково наноаквахелату Ag. В абсолютних величинах вміст альбумінів крові у кролів 1 дослідної групи був в межах 38,97-40,20 г/л, 2 дослідної групи – в межах 39,30-40,52 г/л і 3 дослідної групи – в межах 37,53-38,72 г/л в досліджуваних часових діапазонах.

Інша картина динаміки стосувалась рівня глобулінів. У порівнянні з вмістом глобуліні в крові кролів контрольної групи, який був в межах 21,97-23,47 г/л і залишався без вірогідних змін за застосування прототипу «Зодізн» (1 дослідна група) в межах 23,31-23,84 г/л та експериментального варіанту деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 дослідна група) в межах 21,52-22,84 г/л, у тварин 3 та 4 дослідних груп, для яких додатково в склад деззасобу включили наноаквахелат Ag і Ge, встановлено вірогідне підвищення рівня глобулінів.

Зокрема, вміст глобулінів в крові кролів за наявності додаткового компонента в застосованому біоциді, а саме наноаквахелату Ag (3 дослідна група), збільшився на 2 місяці застосування до $25,42 \pm 1,10$ г/л ($P < 0,05$), на 2,5 місяці – до $26,68 \pm 1,14$ г/л ($P < 0,05$) і на 3 місяці – до $26,67 \pm 1,09$ г/л ($P < 0,05$). В подальшому за наявності в застосованому біоциді ще і наноаквахелату Ge (4 дослідна група) рівень глобулінів крові кролів зростав на 2 місяці застосування до $25,60 \pm 1,11$ г/л ($P < 0,05$), на 2,5 місяці – до $27,65 \pm 1,12$ г/л ($P < 0,05$) і на 3 місяці – до $27,99 \pm 1,10$ г/л ($P < 0,05$).

Варто зазначити, що показники рівня загального протеїну, альбумінів і глобулінів крові кролів усіх груп перебували у межах фізіологічних норм.

Синтетичні процеси безпосередньо пов'язані з активністю ферментних систем, зокрема аспартат-амінотрансферази (АсАТ), аланін-

амінотрансферази (АлАТ), які відносяться до основних гепатоспецифічних ферментів, а також лужної фосфатази (ЛФ), інформація про які представлені в табл. 3.32.

Таблиця 3.32

Активність гепатоспецифічних ферментів у плазмі крові кролів за аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін» в період 3 місяців ($M \pm m$, $n=10$)

Група	Термін	АлАТ, од/л	АсАТ, од/л	ЛФ, од/л
К	2 міс.	41,41 $\pm$ 2,12	23,67 $\pm$ 1,13	82,82 $\pm$ 3,71
	2,5 міс.	42,43 $\pm$ 2,13	23,63 $\pm$ 1,14	82,24 $\pm$ 2,64
	3 міс.	42,39 $\pm$ 2,14	23,48 $\pm$ 1,10	82,55 $\pm$ 3,24
І	2 міс.	43,39 $\pm$ 2,15	23,70 $\pm$ 1,13	82,54 $\pm$ 3,25
	2,5 міс.	43,42 $\pm$ 2,14	23,60 $\pm$ 1,17	82,35 $\pm$ 2,61
	3 міс.	44,43 $\pm$ 2,18	23,53 $\pm$ 1,30	83,87 $\pm$ 2,27
ІІ	2 міс.	42,38 $\pm$ 2,11	23,60 $\pm$ 1,18	82,79 $\pm$ 3,44
	2,5 міс.	45,41 $\pm$ 2,19	23,60 $\pm$ 1,13	82,58 $\pm$ 3,05
	3 міс.	44,40 $\pm$ 2,14	23,43 $\pm$ 1,17	82,24 $\pm$ 3,21
ІІІ	2 міс.	45,37 $\pm$ 2,15	23,70 $\pm$ 1,10	81,21 $\pm$ 3,34
	2,5 міс.	45,41 $\pm$ 2,16	23,50 $\pm$ 1,07	83,44 $\pm$ 3,82
	3 міс.	44,42 $\pm$ 2,15	23,53 $\pm$ 1,10	84,56 $\pm$ 3,65
ІV	2 міс.	48,43 $\pm$ 2,14*	27,03 $\pm$ 1,12*	85,29 $\pm$ 2,64
	2,5 міс.	49,44 $\pm$ 2,13*	27,00 $\pm$ 1,12*	83,41 $\pm$ 3,07
	3 міс.	49,48 $\pm$ 2,12*	26,80 $\pm$ 1,03*	84,54 $\pm$ 2,98

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Гранична активність аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та лужної фосфатази плазми крові кролів контрольної групи становила відповідно 41,41-42,43 од/л, 23,48-23,67 од/л та 82,24-82,82 од/л

відповідно в розрізі досліджуваних часових діапазонів. Застосування аерозольної дезінфекції в присутності тварин прототипом «Зоодізін» (1 дослідна група), експериментальними варіантами деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 дослідна група) та додаткового включення до складу біоциду наноаквахелату Ag (3 дослідна група) не спричинило вірогідних змін активності аспартат-амінотрансферази, аланін-амінотрансферази та лужної фосфатази плазми крові дослідних кролів, абсолютні значення якої відповідно були в межах 43,39-45,41 од/л, 23,43-23,70 од/л і 81,21-84,56 од/л.

Проте, за додаткового включення до складу експериментального деззасобу «РабітДез» наноаквахелату Ge (4 дослідна група) спостерігалось зростання активності аспартат-амінотрансферази та аланін-амінотрансферази відповідно через 2 місяці застосування біоциду до $48,43 \pm 2,14$ од/л ($P < 0,05$) і $27,03 \pm 1,12$ од/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до $49,44 \pm 2,13$ од/л ($P < 0,05$) і $27,00 \pm 1,12$ од/л ($P < 0,05$) та через 3 місяці – до $49,48 \pm 2,12$ од/л ($P < 0,05$) і $26,80 \pm 1,03$ од/л ($P < 0,05$). Активність лужної фосфатази плазми крові кролів цієї групи залишалась без змін в межах похибки в діапазоні 83,41-85,29 од/л.

Варто зазначити, що показники активності аспартат-амінотрансферази, аланін-амінотрансферази та лужної фосфатази плазми крові кролів усіх груп також перебували у межах фізіологічних норм.

На функціональний стан печінки та нирок експериментальних кролів вказує також вміст в плазмі крові глюкози, сечовини та креатиніну, що представлено у таблиці 3.33.

У плазми крові кролів контрольної групи в межах фізіологічної норми встановили рівень глюкози в діапазоні від $4,76 \pm 0,24$ ммоль/л до $4,79 \pm 0,41$ ммоль/л, вміст сечовини – від $2,91 \pm 0,15$ ммоль/л до $3,06 \pm 0,12$ ммоль/л і концентрацію креатиніну – від $66,68 \pm 3,09$ мкмоль/л до $73,01 \pm 4,04$ мкмоль/л залежно від терміну дослідження.

Таблиця 3.33

**Вміст глюкози, сечовини та креатиніну в плазмі крові кролів за
аерозольної дезінфекції біоцидом «РабітДез» та прототипом «Зоодізін»
в період 3 місяців ($M \pm m$, $n=10$)**

Група	Термін	Глюкоза, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л
К	2 міс.	4,77±0,23	3,06±0,12	73,01±4,04
	2,5 міс.	4,76±0,24	2,96±0,13	66,68±3,09
	3 міс.	4,79±0,41	2,91±0,15	71,56±3,13
I	2 міс.	4,69±0,34	3,32±0,18	76,29±3,35
	2,5 міс.	4,80±0,32	2,98±0,10	79,51±4,87
	3 міс.	4,73±0,22	2,95±0,17	68,39±3,22
II	2 міс.	4,76±0,20	3,19±0,11	71,57±4,26
	2,5 міс.	5,00±0,38	2,94±0,12	72,44±3,85
	3 міс.	5,02±0,20	2,44±0,15	74,59±3,99
III	2 міс.	4,80±0,33	3,17±0,11	68,29±4,21
	2,5 міс.	4,96±0,25	3,00±0,12	68,18±4,48
	3 міс.	4,87±0,34	3,22±0,10	64,34±4,51
IV	2 міс.	4,75±0,15	3,10±0,13	69,65±4,16
	2,5 міс.	4,83±0,27	3,24±0,15	67,24±3,59
	3 міс.	4,72±0,22	3,14±0,12	68,86±3,14

Застосування аерозольної дезінфекції в присутності тварин прототипом «Зоодізін» (1 дослідна група), різними експериментальними варіантами розроблюваного деззасобу «РабітДез» у складі ПГМГ, димексиду наноаквахелату Ag та Ge (2-4 дослідні групи) незалежно від часових діапазонів дослідження не спричинило вірогідних змін у рівні глюкози, сечовини та креатиніну у плазмі крові дослідних кролів. Так, рівень глюкози

був у межах 4,69-5,02 ммоль/л, сечовини – 2,44-3,32 ммоль/л і креатиніну – 64,34-79,51 мкмоль/л, що відповідало фізіологічним нормам.

Основні результати досліджень, викладені у даному розділі, опубліковані у статтях, тезах та технічних умовах [237, 238, 239, 240, 241, 242].

3.3.6. Визначення залишкових кількостей діючої речовини у тушах кролів за застосування деззасобу «Рабітдез»

Деззасіб «Рабітдез» пропонується застосовувати для аерозольної дезінфекції приміщень за присутності кролів. Тому виникає необхідність дослідити цей дезінфікуючий препарат на здатність до кумуляції у органах та м'язах кролів. Результати цього дослідження наведено на рис.3.7.

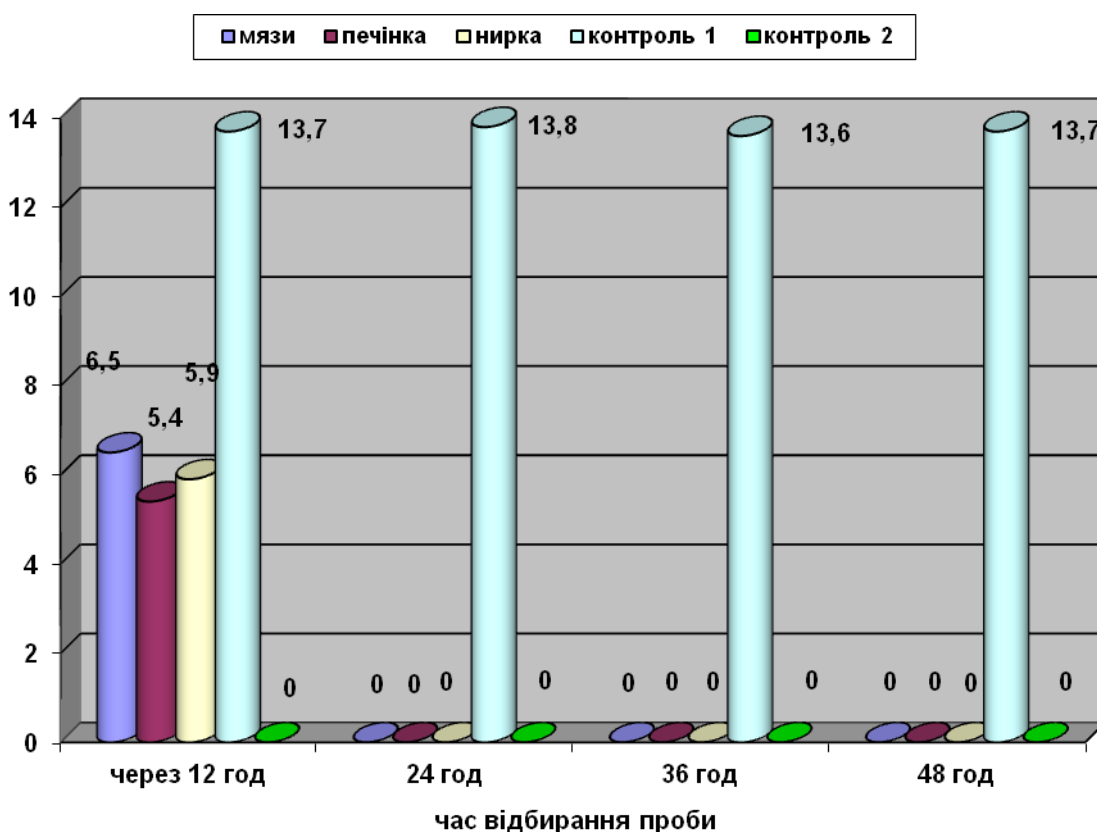


Рис.3.7. Діаметр зони затримки росту культури музейного штаму *Bacillus subtilis* ATCC 6633 за впливу екстрактів з тканин кролів, що піддавались дії біоциду «РабітДез», мм

В результаті досліджень встановлено затримку росту культури музейного штаму *Bacillus subtilis* ATCC 6633 за впливу екстрактів з тканин кролів, що піддавались дії біоциду «РабітДез» на 12 годину експерименту, а саме: диски просочені екстрактом з м'язової тканини спричиняли затримку росту тест-культури музейного штаму в зоні діаметром $6,5 \pm 0,2$ мм, печінки – $5,4 \pm 0,1$ мм та нирки $5,9 \pm 0,2$ мм відповідно. За цих умов найбільшою була зона затримки росту тест-культури у 1 контролі, де диски були просочені препаратом «РабітДез» у концентрації 0,003% (мінімальна бактерицидна концентрація), діаметром $13,7 \pm 0,4$ мм. У 2 контролі, де диски були просочені водою, зони затримки росту не було.

Через 24 години дослідження ситуація стосовно залишкових кількостей біоциду «РабітДез» у тканинах кардинально змінилась, а саме: диски просочені екстрактом з м'язової тканини, печінки та нирки не спричиняли затримки росту тест-культури музейного штаму *Bacillus subtilis* ATCC 6633. За цих умов зона затримки росту тест-культури у 1 контролі, де диски були просочені препаратом «РабітДез» у концентрації 0,003% (мінімальна бактерицидна концентрація), становила $13,8 \pm 0,5$ мм в діаметрі. У 2 контролі, де диски були просочені водою, зони затримки росту теж не спостерігали.

Через 36 год. і 48 год. зона затримки росту тест-культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633 спостерігалась лише у випадку 1 контролю, де диски були просочені препаратом «РабітДез» у концентрації 0,003%. Диски просочені екстрактом з м'язової тканини, печінки та нирки не спричиняли затримку росту тест-культури музейного штаму, рівнож як диски 2 контролю, просочені водою.

РОЗДІЛ 4.

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розведення кролів є однією з перспективних галузей українського тваринництва. Ці тварини мають легкозасвоюване дієтичне м'ясо та забезпечують прибутковий бізнес, оскільки невибагливі до кормів, володіють високим рівнем репродуктивності, стрімким збільшення живої маси. Проте, з технологічним прогресом у цій галузі прослідковується важлива проблематика сучасного тваринництва назагал і кролівництва зокрема, яка полягає у значному скупченні тварин на обмеженій території господарств, що, в свою чергу, підвищує ризики виникнення хвороб тварин, в тому числі особливо небезпечних інфекційної етіології. Також висока концентрація тварин у приміщенні зумовлює підвищення вологості, температури, пилове та пухове забруднення, причиною чого є інтенсивна та затяжна линька у кролів тощо. Усі ці фактори сприяють оптимальному розвитку мікроорганізмів та провокують інфекційні хвороби [4, 12, 13, 14, 15, 241, 242].

З іншого боку проблематичним є також дотримання принципу «пусто–зайнято» для забезпечення ефективної профілактики інфекційних хвороб [46, 50, 51, 52, 242]. Саме тому, розроблення нових підходів у сфері профілактичних заходів є основою благополуччя тварин на кролефермах.

Важливу роль відіграє також ветеринарно-санітарний стан тваринницьких приміщень, зокрема рівень їх контамінації умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами, які за певних умов можуть спровокувати виникнення різноманітних хвороб.

Дезінфекція у цьому плані є найважливішим напрямом профілактики і боротьби зі заразними хворобами, яка попереджує значні економічні збитки в результаті інфекції. Проте патогенна мікробіота володіє здатністю адаптуватися до несприятливих факторів зовнішнього середовища [59, 60, 61]. Іншим важливим проблемним чинником є дотримання вимоги

звільнення приміщення перед дезінфекцією, що спричиняє додаткові значні економічні затрати. Зважаючи на це, а також на недостатній рівень регламентації компонентів дезінфікуючих засобів виникає потреба у впровадженні нових безпечних, високоефективних, економічно доцільних діючих речовин дезінфікуючих засобів, які б можна було застосовувати в присутності тварин за аерозольної дезінфекції [66, 67, 70, 71, 74].

Аерозольне застосування використовується у ветеринарній практиці також для задавання профілактичних і лікарських препаратів за патології тварин та їх профілактики. Тому у цьому плані було б цікавим зкомбінувати ефект аерозольної дезінфекції в присутності тварин з профілактичним задаванням біостимулюючих препаратів.

Саме тому, провівши моніторинг наукової літератури стосовно деззасобів, імуномодельюючих препаратів та речовин, що пролонгують дію зависі аерозолі виникла ідея створення нового комбінованого дезінфікуючого засобу для аерозольної дезінфекції кролячників в присутності кролів з пролонгованим часом зависі аерозолі на основі біоцидів полігексаметиленгуанідину, препаратів Ag, із використанням хелатованих сполук Ge, які володіють загальнобіостимулюючими та імуномодельюючими властивостями [112, 113, 146, 147], а також димексиду в якості стабілізатора аерозолі та розробити режим його застосування.

Експериментальні роботи були розділені на два етапи: I етап – розроблення нового дезінфектанта для аерозольної дезінфекції кролячників в присутності кролів з імуномодельюючим ефектом і пролонгованим часом зависі аерозолі та II етап – виробничі випробування експериментального деззасобу з оцінкою бактерицидного впливу на мікробом оточуючого середовища та організм кролів, а також імуномодельюючої та загальнобіостимулюючої дії на організм тварин.

Експериментальне розроблення нового дезінфектанта для аерозольної дезінфекції кролячників в присутності кролів проводили згідно стандартизованих методичних рекомендацій [215, 216, 217, 218].

Первинно потрібно було з двох форм колоїдного та нанохелатованого біоциду Аргентуму вибрати більш ефективний препарат. Отримані порівняльні результати бактерицидної дії колоїдного Ag та наноаквахелату Аргентуму стосовно тест-культур *S. aureus*, *E. coli* та *B. subtilis* в дифузійному методі демонструють, що 0,1 % розчин наноаквахелату Аргентуму володіє вищою бактерицидною активністю на дослідні штами тест-культур мікроорганізми, а саме: діаметр зони затримки росту *S. aureus* за дії 0,1 % розчину наноаквахелату Ag був більшим на 27,0 %, *E. coli* – на 15,2 % та *B. subtilis* – на 35,0 % в порівнянні з 10 % розчином колоїдного Аргентуму [231].

Саме тому, враховуючи дані експерименту та літератури про можливість зведення до нуля вільних наночастинок шляхом застосовування їх у вигляді комбінацій наноаквахелату [97, 99, 102] для подальших досліджень в склад експериментального деззасобу було пропоновано Аргентум у формі наноаквахелату.

Важливим фактором у виборі саме наноаквахелату Аргентуму були дані літератури про те, що наноаквахелат Ag знищують понад 650 видів шкідливих бактерій, вірусів, грибів, але залишаються відносно толерантними до симбіотичної мікрофлори організму. Порівняно з антибактеріальними препаратами, що проявляють свою дію лише на 5–10 видів мікроорганізмів, пригнічують нормальну мікрофлору та не діють на віруси і гриби. Водночас з бактерицидною дією наноаквахелат Ag мають позитивний вплив на метаболізм організму тварин [134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143].

В подальшому дослідженні бактерицидної дії було визначено мінімальну інгібуючу концентрацію полігексаметиленгуанідин гідрохлориду та наноаквахелату (цитрату) Аргентуму суспензійним методом за експозиції 24 год. для створення композиції дезінфікуючого препарату.

Стосовно ПГМГ мінімальна бактерицидна концентрація щодо тест-культур *S.aureus*, *C.albicans* спостерігали за 6 розведення (0,003125 %), а щодо *E.coli* – за 7 розведення (0,001562%) протягом 24 год. експозиції.

Подібна була мінімальна бактерицидна концентрація другого біоциду наноаквахелату Ag, яку планувалося взяти для посилення бактерицидного ефекту експериментального дезінфікуючого засобу, щодо тест-культур *S.aureus*, *C.albicans* спостерігалась за 4 розведення (0,0025 %), а для *E.coli* – за 5 розведення (0,00125 %).

Дезінфікуючі засоби, які проявляють швидкий бактерицидний ефект вважаються найбільш перспективними і ефективними для застосування на виробництві. Під час застосування у тваринницьких приміщеннях для надійної і якісної дезінфекції зазвичай дезінфікуючі засоби розпилюють за допомогою генераторів гарячого або холодного туману. За таких обставин аерозоль деззасобу може швидко осідати і втрачати свою активність. Тому нами було досліджено мінімальну бактерицидну концентрацію двох вище наведених біоцидів у суспензійному методі протягом 20 та 40 хв дії наближено до виробничих часових норм.

Слід зауважити, що час тривалості контакту розчинів біоцидів з клітинами мікроорганізмів впливав на величину мінімальної бактерицидної концентрації.

При цьому мінімальну бактерицидну концентрацію ПГМГ щодо тест-культур *S. aureus* спостерігалась за 5 розведення (0,00625 %) за 20 хв. та за 6 розведення (0,003125 %) за 40 хв., для *E. coli* відповідно – за 6 (0,003125 %) та 7 розведення (0,001562 %), а для *C. albicans* за 5 розведення (0,00625 %) незалежно від часу дії.

Отже, з результатів дослідів видно, що при конструюванні композиції дезінфікуючого засобу необхідно орієнтуватися на мінімальну бактерицидну концентрацію полігексаметиленгуанідин гідрохлориду у робочому розчині, яка б була ефективна щодо культур грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів протягом часу дії не більше 20 хв. Дезінфікуючі засоби переважно використовують у концентрації 1 % розчину (від 0,5 до 2,0 %, залежно від об'єкта обробки). Враховуючи, що мінімальна бактерицидна концентрація полігексаметиленгуанідин гідрохлориду для усіх дослідних

тест-культур мікроорганізмів протягом 20 хвилин була 0,00625 %, то відповідно у концентрованому засобі його вміст повинен бути 0,625 %, тобто приблизно 1 %. Згідно з Європейськими вимогами щодо розробки нових дезінфікуючих препаратів для запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів до антимікробних речовин рекомендується у засобах збільшувати вміст діючих речовин у 4 рази від встановленої мінімальної бактерицидної концентрації. Таким чином, необхідно щоб у концентрованому засобі було не менше 4 % полігексаметиленгуанідин гідрохлориду.

Мінімальна бактерицидна концентрація наноаквахелату Ag щодо тест-культур *S.aureus* спостерігалась за 3 розведення (0,005 %) за 20 хв. дії та за 4 розведення (0,0025%) за 40 хв. дії, для *E.coli* відповідно – за 4 (0,0025%) та 5 (0,00125%) розведення, а для *C.albicans* за 4 розведення (0,0025%) незалежно від часу дії.

Отже, наноаквахелат Ag у поєднанні з полігексаметиленгуанідин гідрохлоридом будуть впливати на бактеріальні клітини у низьких концентраціях протягом часу 20 хв, а із збільшенням часу дії до 40 хв мінімальна бактерицидна концентрація буде ще більше знижуватися. Вміст Ag у концентрованому засобі визначено, орієнтуючись на мінімально бактерицидну концентрацію. Збільшувати концентрацію недоцільно, оскільки срібло є досить дорогою субстанцією і це призведе до підвищення вартості засобу. Коригування щодо бактерицидної дії засобу на тест-культури мікроорганізмів у подальших лабораторних та виробничих дослідженнях будуть проводитись за вмістом полігексаметиленгуанідин гідро хлориду [231].

Дезінфікуючі засоби, які використовуються для холодної аерозольної дезінфекції або обробки за допомогою холодного туману, нерідко у своєму складі містять стабілізатори аерозолі. Дані речовини допомагають довший час аерозолі дезінфікуючого засобу перебувати у повітрі приміщення при розпилені. Однією з таких речовин є диметилсульфооксид (ДМСО), який теж

володіє бактерицидною активністю. Було визначено мінімальну бактерицидну концентрацію ДМСО на тест-культура мікроорганізмів.

За результатами досліджень ДМСО, не відноситься до високо бактерицидної субстанція, так як припинення росту мікроорганізмів відмічали за досить високих концентрацій. Бактерицидну дію відносно бактерій *S. aureus* відмічали за концентрації розчину 0,4 % при контакті протягом 20 і 40 хв. Відносно кишкової палички мінімальна бактерицидна концентрація ДМСО була нижча і становила 0,3 % за експозиції 20 хв та 0,2 % за експозиції 40 хв. Мінімальна бактерицидна концентрація відносно *C. albicans* була практично як і для *E. coli* і становила 0,3 % за експозиції 20 хв, проте із збільшенням часу експозиції до 40 хв бактерицидна концентрація не змінювалася.

Отже, ДМСО суттєво не посилить бактерицидний ефект дезінфікуючого засобу, оскільки він діє в більших концентраціях, які зазвичай можуть бути у робочих розчинах деззасобу.

Проте, основним завданням ДМСО у складі експериментального деззасобу було пролонгація зависі аерозолі за дезінфекції, що підвищить ефективність біоциду. Стійкість холодного туману у повітрі приміщення оцінювали за двома параметрами. Перший – наявність у повітрі видимого холодного туману (хмари розчину, аерозолі) та другий – відсутність видимого туману, але відчуття вологості у повітрі приміщення аерозолі розчину.

Найкращий ефект спостерігали за концентрації димексиду 0,3%, при якій видимий туман спостерігали протягом 23,5 хв., а відчутний туман – 45,8 хв.

З результатів досліджень бачимо, що оптимальним є використання у робочих розчинах 0,2 % ДМСО, збільшення до 0,3 % призводить до незначної зміни тривалості часу стійкості туману у повітрі приміщення. Для використання даної концентрації ДМСО у робочому розчині необхідно щоб у концентрованому дезінфекційному засобі його вміст становив 20 % [233].

Враховуючи попередні результати експериментальних досліджень було розроблено ряд дослідних композицій дезінфікуючого засобу з різним вмістом діючих речовин, а саме:

1 варіант – ПГМГ-ГХ – 5 %, ДМСО – 20 %, НХ Ag – 0,5 %, НХ Ge – 5 %, вода до 100 %;

2 варіант – ПГМГ-ГХ – 10 %, ДМСО – 20 %, НХ Ag – 0,5 %, НХ Ge – 5 %, вода до 100 %;

3 варіант – ПГМГ-ГХ – 15 %, ДМСО – 20 %, НХ Ag – 0,5 %, НХ Ge – 5 %, вода до 100 %;

4 варіант – ПГМГ-ГХ – 20 %, ДМСО – 20 %, НХ Ag – 0,5 %, НХ Ge – 5 %, вода до 100 %.

У цих варіантах варіабельною частиною була концентрація ПГМГ-ГХ, оскільки з попередніх досліджень встановлено чіткі кількості наноаквахелату Ag та ДМСО, а концентрація наноаквахелату Ge встановлювалась згідно даних літератури [155, 156, 157, 158, 160, 162].

Після проведеного вивчення бактерицидних властивостей дослідних варіантів експериментального деззасобу лунковим методом щодо тест-культур мікроорганізмів встановлено оптимальне співвідношення вмісту діючих речовин у концентрованому дезінфікуючому засобі «РабітДез».

Згідно оцінки якості дезінфікуючих засобів лунковим методом зона затримки росту від 11 до 15 мм вказує на помірну (слабку) чутливість тест-культур до даної концентрації розчину. Чутливими мікроорганізми до дезінфікуючих засобів вважаються при наявності зони затримки росту від 15 до 25 мм, а вище 25 мм – високочутливими. Малу зону затримки росту мікроорганізмів за 5 % вмісту ПГМГ очевидно можна пояснити низькою концентрацією, важкістю дифузії діючої речовини через агаризоване середовища або певним складом готового засобу, де деякі речовини можуть перешкоджати вивільненню її з засобу.

З результатів досліджень бактерицидної дії дослідної композиції дезінфікуючого засобу бачимо, що збільшення ПГМГ на кожні 5 % у

концентрованому засобі призводить до зростання зони затримки росту тест-культур на 1–2 мм, тоді як збільшення концентрації робочого розчину на 1 % – на 3 – 5 мм. Для підвищення бактерицидної дії на патогенні мікроорганізми в залежності від об'єкту обробки необхідно коректувати та збільшувати концентрацію робочих розчинів дезінфікуючого засобу.

Найбільш ефективним стосовно тест-культури *S.aureus*, *E.coli* та *C.albicans* виявилась 2% концентрація робочого розчину 4-го варіанту деззасобу за вмісту ПГМГ у концентрованому розчині 20%, де зони затримки росту мікроорганізмів становили відповідно 24,7; 26,3 та 24,7 мм.

Отже, за попередніми результатами лабораторними досліджень для забезпечення бактерицидної дії нового експериментального деззасобу «РабітДез» на патогенні мікроорганізми оптимальним вмістом речовин у засобі є: полігексаметиленгуанідин гідрохлорид – 20 %, димексид – 20 %, наноаквахелат (цитрати) Аргентуму – 0,5 %, наноаквахелат (цитрати) Ge – 5 % і вода 54,5 %.

Якщо порівняти дані дослідження експериментального дезінфікуючого засобу «РабітДез» з результатами досліджень мінімально бактерицидної дії окремо антибактеріальних речовин ПГМГ-ГХ і цитрату Ag, то варто відзначити, що вказаний комплексний біоцид проявляє кращу бактерицидну дію щодо тест-культур мікроорганізмів. Так, якщо мінімально бактерицидна концентрація ПГМГ за експозиції 20 хв до культур *S. aureus* була 0,00625 %, то дослідної композиції засобу у 4 рази ($p < 0,001$) менша, зокрема, 0,00156 %, а за експозиції 40 хв – у 2 рази ($p < 0,001$) менша відповідно 0,003125 % проти 0,00156 %.

Аналогічну ситуацію спостерігали стосовно культури *E. coli*, коли мінімально бактерицидна концентрація дослідної композиції засобу була у 4 рази ($p < 0,001$) менша, порівнюючи з біоцидом ПГМГ-ГХ, а відносно тест-культур *C. albicans* за експозиції 20 хв – у 4 рази ($p < 0,001$) і за 40 хв – у 6 разів ($p < 0,001$) менша. Дані результати досліджень свідчать про те, що антимікробні речовини дослідної композиції дезінфікуючого засобу у даному

поєднанні підсилюють один одного, тобто є синергістами, і сприяють кращій бактерицидній дії у комплексі.

Дослідження мінімально бактерицидної концентрації у лабораторних умовах показує бактерицидну дію речовин в ідеальних умовах. На виробництві розчини дезінфікуючого засобу контактують з об'єктами зовнішнього середовища, різними речовинами і можуть втрачати (знижувати) свої бактерицидні властивості. Тому, було досліджено фенольний коефіцієнт дослідної композиції дезінфікуючого засобу «РабітДез» та протеїновий індекс, які вказують відповідно на дезінфекційну ефективність у порівнянні з фенолом та при органічному і неорганічному забрудненні.

У наших дослідженнях середнє значення фенольного індексу становило 128 за використання тест-культур *S.aureus* і *C.albicans* незалежно від часового діапазону, а за використання тест-культури *E.coli* – 192 всередньому за 20 і 40 хв. експозиції.

При цьому протеїновий індекс за використання тест-культур *S.aureus* становив в середньому 3, а за використання тест-культур *E.coli* та *C.albicans* – 6. Слід зауважити, що у цих дослідженнях прослідковувалась чітка часова залежність 20 та 40 хв. експозиції, за якої протеїновий індекс зростав у 2 рази.

Результати дослідження фенольного коефіцієнту та протеїнового індексу вказують на відповідність експериментального деззасобу «РабітДез» вимогам до розроблюваних біоцидів [218, 233].

Бактерії у навколишньому середовищі (на різних поверхнях матеріалів) перебувають у двох формах, у вигляді планктонних культур та у вигляді сформованої мікробної біоплівки. Бактерії у біоплівковому стані є стійкішими до існуючих у природі чинників та до дії різних антибактеріальних сполук. Тому, при розробці дезінфікуючих засобів важливими є дослідження бактерицидної дії новостворених засобів на бактерії, які сформовані у біоплівки.

Проведені дослідження бактерицидної активності експериментального деззасобу «РабітДез» в 1% та 2 % робочих розчинах на планктонні і біоплівкові форми мікроорганізмів показали, що 1% розчин за 20 і 40 хв. експозицій діяв бактерицидно лише на планктонні форми тест-культур *S. aureus*, *E. coli* і *C. albicans*. Натомість 2% розчин біоциду «РабітДез» за 40 хв експозиції діяв бактерицидно як на планктонні, так і на біоплівкові форми тест-культур мікроорганізмів, хоча за 20 хв стосовно планктонних форм *S. aureus*, *E. coli* і *C. albicans* бактерицидний ефект був 100%, проте біоплівкові форми вказаних тест-мікроорганізмів не знищувались 100 % і бактерицидний ефект був в межах 67,7 % – 82,7 % [232].

Для детальнішого обґрунтування дезінфікуючої дії розробленої композиції деззасобу «РабітДез» проведено дослідження максимально наближені до виробничих умов, які є на кролефермах. Дослідження *in vitro* впливу біоциду на мікроорганізми є більш точним і цільовим при наближенні умов до виробничих, коли прослідковується взаємодія «мікроорганізм-субстрат». Саме тому при дослідженні бактерицидної активності стосовно стандартизованих культур мікроорганізмів, нанесених на тест-матеріали такі як: оцинкована та нержавіюча сталь, дерево, кахель, що використовуються в технологічному процесі вирощування кролів.

В результаті досліджень встановлено позитивний бактерицидний ефект стосовно тест-культур *S.aureus* і *E. coli* *C. albicans*, нанесених на усі вищевказані тест-матеріали, за концентрації біоциду 0,125 % за експозиції 20 і 40 хв і 0,0312 % за експозиції 40 хв. Слід зауважити, що залежно від часу експозиції дезінфектанта, виду тест-культур мікроорганізмів та тест-матеріалів діапазон ефективної концентрації біоциду «РабітДез» був в межах 0,125-0,0312%.

Аналізуючи вказані досліджень спостерігаємо добрий дезінфікуючий вплив створеної композиції біоциду «РабітДез», як на Грам-негативну, так і на Грам-позитивну мікрофлору, хоча для знищення першої можна використовувати засіб у нижчій концентрації. До того ж для знищення

мікрофлори на дерев'яній і кахельній поверхнях необхідно вищу концентрацію засобу, ніж на оцинкованій і нержавіючій сталі.

Важливим моментом при розробці деззасобу є встановлення його нешкідливості для кролів оскільки його використання планується проводити в присутності тварин. Саме тому одним із завдань було проведення токсикологічних досліджень експериментального деззасобу «РабітДез».

Токсикологічні дослідження проводили у трьох напрямках. В результаті гострого шкірного дослідження встановлено, що 14-денне нашкірне нанесення досліджуваного засобу в дозі 2000 мг/кг маси тіла в досліді не викликало загибелі тварин.

За хронічного шкірного дослідження 28-добове нашкірне застосування експериментального біоциду «РабітДез» не викликало загибелі лабораторних тварин. При цьому, досліджуючи кров, спостерігали незначне недостовірне зростання концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, кількості лейкоцитів, величини гематокриту, зростання вмісту загального протеїну, активності АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЛДГ, КК, рівня креатиніну, альбуміну на тлі зниження вагового коефіцієнту маси печінки, селезінки, серця та тимусу, кількості тромбоцитів, рівня сечовини та холестерину.

За гостро шлункового застосування ЛД₅₀ нативного експериментального деззасобу «РабітДез» за внутрішньошлункового введення білим щурам становило 15 833,33 мг/кг маси тіла, а ЛД₅₀ 2 % розчину біоциду цих умов є більшою за 5000 мг/кг маси тіла [234, 235, 236].

Саме тому, опираючись на нормативну базу GHS та СОУ «Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності», наш експериментальний біоцид «РабітДез» можна віднести відповідно до 5 категорії – практично нетоксичні речовини та до IV класу токсичності - малотоксичні речовини.

Хоча ефективність дезінфікуючих засобів, призначених для використання у ветеринарній медицині, може бути оцінена за допомогою стандартизованих методів у лабораторних умовах, які зазвичай моделюють умови ферми і які показали ефективність нашого експериментального

деззасобу «РабітДез» згідно регламентуючих нормативів [215, 216, 217, 218, 220, 221, 223], втім нові дезінфікуючі засоби обов'язково мають перевірятися у польових умовах, які краще дають їм характеристику й визначають ефективність дезінфікуючого засобу.

Отже, на II етапі досліджень були проведені виробничі випробування експериментального деззасобу «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності кролів у порівнянні з прототипом «Зоодізін». Відбір матеріалу проводили у 2, 2,5 та 3 місячному віці кролів в період 3 місячного застосування біоцидів. При цьому проводили мікробіологічний моніторинг мікрофлори шерсті та верхніх дихальних шляхів кролів та об'єктів кролеферми, а також повітря. З метою визначення імунопротективної дії деззасобу проводили також імунологічний моніторинг та моніторинг функціонального стану організму, що вказував би на біотичність експериментального деззасобу.

Досліджуючи стан мікрофлори тіла кролів, об'єктів кролеферми та повітря за застосування деззасобів порівняння встановлено, що частота виявлення мікроорганізмів роду *Bacillus* з шерсті кролів за застосуванням біоциду «Зоодізін» зменшилась до 35,7%, а біоциду «РабітДез» - до 28,5%, відповідно грибів роду *Candida* – до 17,8% та 14,3%. Крім того констатуємо, що аерозольна обробка деззасобами порівняння згубно впливала на БГКП, оскільки їх не виявляли на поверхні шерсті кролів. Водночас на шерсті контрольної групи кролів БГКП виявлялися в 21,4 % тварин, що вказує на високу 100 % бактерицидну дію експериментального засобу «РабітДез» та прототипу на грам-негативну мікрофлору за аерозольної дезінфекції у кролятниках. При цьому не виділялись мікроорганізми роду *Staphylococcus*.

Слід зауважити, що подібна динаміка прослідковувалась і стосовно кількісної оцінки ідентифікованої мікрофлори з шерсті кролів, яка визначає стан гігієнічних умов утримання кролів. Так, кількість мікроорганізмів *Bacillus* spp. зменшилась на 42,6%, *Candida* spp. – на 46,4% та МАФАНМ – на

57,0%. Мікроорганізми роду *Staphylococcus* кількісно не визначались у всіх випадках.

Отримані результати свідчать про наявність бактерицидного ефекту й знешкодження мікробіоти на поверхні шерсті за допомогою розробленого нами деззасобу «РабітДез».

Таким чином, за результатами дослідження виявили бактерицидний вплив експериментального деззасобу «РабітДез» на мікробіоту шерсті кролів, що буде знижувати контактний шлях зараження між тваринами у випадку злизування шерсті.

За аерозольної дезобробки біоцидними препаратами у присутності тварин відбувається вдихання парів аерозолю через носові ходи й відбувається санація органів дихання. Тому щоб оцінити, як впливає експериментальний біоцид «РабітДез» на мікробіоту носових шляхів було взято змиви після аерозольної обробки у кролів й визначено частоту виділення мікрофлори та її кількісний вміст.

Встановлено, що аерозольна обробка у кролятнику біоцидами «РабітДез» й «Зоодізін» знижує частоту виділення мікроорганізмів із носових ходів порівнюючи зі кролями, у клітках яких не проводили дезінфекцію. Частота виявлення мікроорганізмів роду *Bacillus* з носових ходів кролів за застосуванням 2% деззасобу «РабітДез» зменшилась до 46,2%, роду *Staphylococcus* – до 42,8%, грибів роду *Candida* – до 32,1%, а БГКП не ідентифікувались. При цьому кількісно *Staphylococcus* spp. зменшилась на 48,3%, *Bacillus* spp. – на 52,4%, *Candida* spp. – на 58,3% та МАФАНМ – на 59,6%. Це дає підставу вважати, що аерозольний спосіб застосування розробленого нами дезінфектанту «РабітДез» зумовлює звільнення носових ходів від мікроорганізмів, які можуть бути збудниками хвороб та передаватися повітряно-крапельним шляхом. Варто відзначити, що кількість мікроорганізмів на слизовій оболонці кролів, які піддавалися аерозольній дезінфекції двома дезінфікуючими препаратами, порівнюючи з кролями, які не піддавалися аерозольній обробці, зменшувалась в середньому в 1,7–2,0

рази. При цьому ефективність експериментального біоциду «РабітДез» була тенденційно вищою, як і у випадку дослідження мікрофлори шерсті кролів. Це вказує на те, що розроблюваний дезінфікуючий препарат можна застосовувати для профілактики хвороб кролів з респіраторним синдромом.

Таким чином, аерозольна дезінфекція деззасобом «РабітДез» за 2 % концентрації забезпечує добру дезінфікуючу дію щодо зниження частоти виділення та кількості мікроорганізмів на слизових оболонках носових ходів кролів.

Що стосується мікрофлори повітря за застосування прототипу «Зоодізін» та біоциду «РабітДез», то бактерицидний ефект останнього був суттєвішим. Так, за застосування прототипу «Зоодізін» спостерігається зниженням кількості МАФАНМ до 0,17 тис. КУО/м³, а при дії деззасобу «РабітДез» до 0,19 тис. КУО/м³, відповідно мікрорганізмів роду *Staphylococcus* – до 0,02 і 0,01 тис. КУО/м³ та грибів роду *Candida* – до 0,01 тис. КУО/м³ в обох випадках. У відносних величинах вміст групи мезофільної мікробіоти зменшувався в середньому в 72,3 рази, мікрорганізмів *Staphylococcus* spp. – в 115 разів, а *Candida* spp. – в 130 разів, порівнюючи з кількістю у повітрі до дезінфекції. Такі мікробіологічні параметри повітря після аерозольної обробки свідчать про високу бактерицидну ефективність прототипу «Зоодізін» на мікробіоту повітря в кролятниках. Кратність зменшення мікроорганізмів у повітрі за впливу деззасобу «РабітДез» була практично така ж сама, як за обробки біоцидом «Зоодізін». Кількість мікроорганізмів у повітрі кролеферми після застосування експериментального деззасобу «РабітДез» зменшилась для МАФАНМ на 98,7%, для *Staphylococcus* spp. на 99,5% і для *Candida* spp. на 99,1%.

Очевидно це пояснюється низькою резистентністю мікроорганізмів та доступністю для дії деззасобів.

Високою була також ефективність дезінфекції експериментальним деззасобом «РабітДез» стосовно мікробної контамінації МАФАНМ

решітчастої підлоги, стін, годівниць та вікон кролеферми, яка становила 99,99 %

Оскільки до складу експериментального деззасобу “РабітДез” входили наноаквахелат Ag і Ge і застосовувався він для аерозольної дезінфекції у присутності кролів необхідним було встановлення його впливу на імунологічний, гематологічний та біохімічний статус організму кролів.

Суттєвий відсоток клітин крові становлять імунні клітини - лімфоцити, які в загальній схемі імунної відповіді приймають участь у розпізнанні антигенних компонентів та дотичні до біосинтезу імунних глобулінів, приймаючи таким чином участь у процесах забезпечення біологічної стабільності організму.

В результаті досліджень стану клітинної ланки імунітету кролів за застосування різних експериментальних композицій деззасобу “РабітДез” та прототипу “Зоодізін” встановлено лише вірогідне збільшення рівня лімфоцитів на 14,4% та 16,2% відповідно у кролів, що піддавались дезінфекції біоцидом з наноаквахелатами Ag та наноаквахелатами Ag і Ge в комплексі, яке відбувається за рахунок як Т-, так і В-лімфоцитів, що вказує на стимулювання гуморальної та клітинної ланки імунітету наноаквахелатами Ag та Ge на фоні вірогідного зростання кількості Т-хелперів на 10,2 % ($P < 0,001$) і 0-клітини на 14,1 % ($P < 0,01$), що є важливим, оскільки Т-хелпери забезпечують регуляцію та активацію імунних реакцій, що є наслідком продукування лімфокінів, а 0-клітини це резерв лімфоцитарного пулу клітин крові, здатний за потреби трансформуватися у Т-лімфоцити або В-лімфоцити, посилюючи тим самим імунний статус організму кролів. При цьому знижується рівень регуляторних Т-супресорів відповідно на 8,9% та 12,6%, які відповідають за супресію імунної системи. Застосування прототипу “Зоодізіну” не сприяло змінам клітинного імунітету. Варто зауважити, що результати досліджень клітинної ланки імунітету кролів були в межах фізіологічної норми.

За результатами дослідження стану гуморальної ланки імунітету кролів

за застосування деззасобів порівняння встановлено найвище вірогідне зростання рівня імунокомпетентних білків – γ -глобулінів та β -глобулінів також у кролів, що піддавались дезінфекції біоцидом з наноаквахелатами Ag і Ge в комплексі відповідно на 13,6 % ($P < 0,01$) і 18,9 % ($P < 0,05$). При цьому прослідковується тісний зв'язок із рівнем Ig, який підвищувався на 11,0 % та 12,1% відповідно. Також встановлено вірогідну імуностимуляцію синтезу Ig G, M і A, що відбувалась у кролів, які піддавались дезінфекції біоцидом з наноаквахелатами Ag і Ge в комплексі відповідно на 9,9 % ($P < 0,05$), 13,9 % ($P < 0,05$) і 13,7 % ($P < 0,05$) за відсутності вірогідних змін у рівні ЦК і серомукоїдів.

Встановлені результати вказують на можливе підсилення гуморальних факторів імунітету, оскільки гама-глобуліни, в склад яких входять IgG, IgA та IgM, забезпечують антитільний імунітет, важливий бар'єр в боротьбі з патогенними і токсичними чинниками, а бета-глобуліни містять в своєму складі інтерферон, пропердин, комплемент, незначну кількість імунних глобулінів, що забезпечують механізм імунної відповіді, а також трансферин, що володіє бактерицидною активністю. Особливе місце в імунних реакціях належить IgG, кількість яких теж вірогідно зростала за застосування експериментального біоцида «РабітДез», що є важливим, враховуючи володіння ними нейтралізуючих властивостей стосовно токсичних продуктів та формування антитіла на їх основі. Аналогічне вірогідне підвищення рівня IgA та IgM теж вказує на стимулювання протиінфекційного захисту оскільки IgM сприяють активуванню комплементу, явища фагоцитозу, аглютинації, а далі лізуванню антигену і нейтралізації ендотоксинів та вірусів, а Ig A попереджають фіксацію мікроорганізмів на слизові оболонки, приймають також участь в процесах активування явища фагоцитозу і комплемент та нейтралізують токсини.

Застосування ж прототипу “Зоодізіну” не сприяло змінам гуморального імунітету. Варто зауважити, що як і у випадку клітинного імунітету результати досліджень гуморальної ланки імунітету кролів були в межах

фізіологічної норми.

Окремою ланкою імунітету є неспецифічна резистентність, яка обумовлена неспецифічними факторами крові і тканин, станом слизових оболонок, шкіри, фагоцитарних клітин, розташованих у ретикулярній сполучній тканині тощо).

У проведених дослідженнях прослідковувалась подібна до стану гуморального та клітинного імунітету динаміка неспецифічної ланки імунітету, а саме бактерицидної, лізоцимної та фагоцитарної активності, а також фагоцитарного індекса, рівень яких вірогідно зростав у кролів, які піддавались дезінфекції експериментальним біоцидом «РабітДез» з наноаквахелатами Ag і Ge, а 11,3 % ($P < 0,01$) і 12,4 % ($P < 0,05$), 12,1% ($P < 0,05$) та 10,0 % ($P < 0,01$).

Враховуючи той факт, що роль печінки є провідною в системі регулювання метаболічних процесів, оскільки вона поєднує загальне і порталне коло кровообігу, і тим самим в першу чергу реагує на дію сторонніх чинників на організм тварин, а нирки забезпечують виведення з організму непотрібних продуктів метаболізму важливим було дослідити їх функціональний стан.

Хоча токсикологічні дослідження показали нетоксичність експериментального біоциду «РабітДез», паралельно було проведено лабораторні дослідження на функціональну здатність печінки та нирок, зокрема, визначали рівень загального протеїну, альбумінів, глобулінів, гепатоспецифічних ферментів, глюкози, сечовини та креатиніну у крові, а також проводили гематологічні дослідження кролів, що піддавались аерозольній дезінфекції за присутності тварин.

За застосуванням 2% розчину експериментального деззасобу «РабітДез» не встановлено статистично вірогідних відхилень вмісту глюкози, сечовини, креатиніну, лейкоцитів, а також активності ЛФ, що вказує на відсутність негативного впливу на детоксикаційну функцію печінки та нирок кролів. Проте, встановлено зростання в межах фізіологічної норми кількості

еритроцитів на 15,8 % ($P < 0,05$), вмісту гемоглобіну на 12,5 % ($P < 0,05$), загального протеїну на 14,0 % ($P < 0,01$) за рахунок альбумінів на 10,9 % ($P < 0,05$) та глобулінів на 19,2 % ($P < 0,05$), а також підвищення активності АсАТ на 16,7 % ($P < 0,05$) і АлАТ на 14,1 % ($P < 0,05$), що вказує на покращення анаболітичних процесів та позитивний вплив на енергетичні процеси, які забезпечують біосинтез, зокрема, протеїнів. Як і в попередніх експериментах значення досліджуваних показників були в межах фізіологічної норми, що підтверджує біотичність експериментального біоциду «РабітДез» [237, 238, 239].

З огляду на те, що експериментальний деззасіб «РабітДез» пропонується застосовувати для аерозольної дезінфекції приміщень за присутності кролів, виникає необхідність дослідити цей дезінфікуючий препарат на здатність його до кумуляції у органах та м'язах кролів. Залишки антимікробних препаратів в тканинах визначали скринінг-тестом «STOP» оснований на інгібуванні росту мікроорганізмів залишками антимікробних ветеринарних засобів тканин забитих тварин [227, 228]

Після проведення аерозольної дезінфекції в присутності тварин експериментальним деззасобом «РабітДез» в умовах виробництва через 24 год. не встановлено ознак його кумулювання в печінці, нирці та м'язах кролів.

Отже, роблячи загальний висновок з проведених досліджень можна стверджувати, що експериментальний деззасіб «РабітДез», рекомендований для проведення аерозольної дезінфекції в присутності тварин в кролегосподарствах, відповідає вимогам, що ставляться до дезінфектантів даної категорії [218], а застосування 2 % розчину вказаного біоциду сприяє зниженню частоти індикації санітарно-показових мікроорганізмів та їх кількості на шерсті та слизових оболонках верхніх дихальних шляхів кролів, при цьому відбувається достатня санація повітря та об'єктів середовища кролеферми. За рахунок додаткового введення до складу біоциду наноаквахелатів Ag і Ge досягнуто імуномодельючий ефект на рівні

клітинного, гуморального імунітету та неспецифічної резистентності організму кролів, а також покращення біосинтетичних процесів в організмі кролів за відсутність негативного впливу на детоксикаційну функцію печінки та нирок кролів.

Слід зауважити, що проведені комплексні дослідження мікробіоти шерсті та верхніх дихальних шляхів кролів, а також повітря, підлоги кліток, вікон та стін приміщень, де утримувались кролі, за застосування пропонованого деззасобу «РабітДез» вказують на наявність необхідного бактерицидного ефекту й знешкодження мікробіоти на рівні прототипу «Зоодізін», який використовується в промислових масштабах. Особливу увагу слід звернути на встановлений 100% бактерицидний ефект стосовно такої важливої групи санітарно-показових мікроорганізмів як БГКП.

Аерозольний ж метод використання біоцидів дав можливість прослідкувати не тільки дезінфекційний ефект стосовно об'єктів приміщення, де утримувались кролі, а й ефект санації шерсті, що буде знижувати можливий контактний шлях пасажу збудників між тваринами у випадку злизування шерсті, і слизових оболонок верхніх дихальних шляхів кролів, як індикатора можливих респіраторних хвороб кролів, які можуть передаватися повітряно-крапельним шляхом. Таким чином, наш дезінфікуючий препарат «РабітДез» можна застосовувати для профілактики хвороб кролів з респіраторним синдромом, а також при їх лікуванні.

Можливе ж змінне застосування дослідного біоциду «РабітДез» та прототипу «Зоодізін» може спричинити ефект мінімізації процесу адаптації мікробіоти тіла кролів та середовища тваринницьких приміщень, зокрема, патогенної, до деззасобів, що вплине на можливість появи резистентних форм мікроорганізмів, що є основною причиною розробки все нових антибактеріальних препаратів та засобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено обґрунтування розроблення та застосування деззасобу «РабітДез» з пролонгованою експозицією зависі аерозолю та імунопротективною дією для аерозольної дезінфекції приміщень для утримання кролів в присутності тварин; вивчено особливості бактерицидного ефекту експериментального дезінфектанта стосово мікрофлори верхніх дихальних шляхів та шерсті, об'єктів (стіна, вікна, клітки, годівниці) та повітря кролеферми, стану гуморальної та клітинної ланки імунітету, неспецифічної резистентності, детоксикаційної функції печінки та нирок кролів; встановлено часові рамки виведення засобу з організму кролів.

1. Підібрані складники і розроблений концентрат дезінфікуючого засобу «РабітДез» для аерозольної дезінфекції кролятників в присутності тварин (робоча концентрація – 2%), що містить у своєму складі полігексаметиленгуанідину гідрохлорид – 20 %, наноаквахелат Ag – 5 %, наноаквахелат Ge – 5 %, димексид – 20 % і дистильовану воду – до 100 % (ТУ У 20.2-00492990- 001:2025).

2. Деззасіб «РабітДез» після утворення аерозолю забезпечує видимий туман протягом $23,5 \pm 0,50$ хв. та відчутний туман – $45,8 \pm 0,86$ хв., середнє значення фенольного коефіцієнту біоциду становило всередньому 128 за використання тест-культур *S. aureus* і *C. albicans*, а за використання тест-культури *E. coli* – 192, при цьому протеїновий індекс за використання тест-культур *S. aureus* становив в середньому 3, а за використання тест-культур *E. coli* та *C. albicans* – 6, що відповідає показникам норми.

3. Експериментальний деззасіб «РабітДез» у 2% робочій коцентрації за 40 хв. експозиції 100% діяв бактерицидно як на планктонні, так і на біоплівкові форми тест-культур мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*.

4. Бактерицидна активність дезінфектанта стосовно стандартизованих культур мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*, нанесених на тест-матеріали такі як: оцинкована та нержавіюча сталь, дерево, кахель, проявлялась залежно від часової експозиції (20, 40 хв.), виду тест-культур мікроорганізмів та тест-матеріалів в діапазоні ефективної концентрації в межах 0,125-0,312%.

5. Експериментальний деззасіб «РабітДез» згідно з системою GHS відноситься до 5 категорії – практично нетоксичні речовини, а згідно з СОУ 85.2-37-736:2011 «Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності» належить до IV класу токсичності – малотоксичні речовини. ЛД₅₀ нативного деззасобу «РабітДез» за внутрішньошлункового введення білим щурам становило 15 833,33 мг/кг маси тіла, а ЛД₅₀ 2% розчину – є більшою за 5 000 мг/кг маси тіла.

6. Частота виявлення мікроорганізмів роду *Bacillus* з шерсті кролів за застосуванням 2% деззасобу «РабітДез» зменшилась до 28,5%, грибів роду *Candida* – до 14,3%, а БГКП не ідентифікувались. При цьому кількість мікроорганізмів *Bacillus* spp. зменшилась на 42,6%, *Candida* spp. – на 46,4% та МАФАНМ – на 57,0%. Мікроорганізми роду *Staphylococcus* не виділялись у всіх випадках.

7. Частота виявлення мікроорганізмів роду *Bacillus* з носових ходів кролів за застосуванням 2% деззасобу «РабітДез» зменшилась до 46,2%, роду *Staphylococcus* – до 42,8%, грибів роду *Candida* – до 32,1%, а БГКП не ідентифікувались. При цьому кількість мікроорганізмів *Staphylococcus* spp. зменшилась на 48,3%, *Bacillus* spp. – на 52,4%, *Candida* spp. – на 58,3% та МАФАНМ – на 59,6%.

8. Після застосування експериментального деззасобу «РабітДез» у повітрі кролеферми зменшилась кількість мікроорганізмів *Staphylococcus* spp. на 99,5% і *Candida* spp. на 99,1%, а також МАФАНМ на 98,7%,

9. Ефективність дезінфекції експериментальним деззасобом «РабітДез» стосовно мікробної контамінація МАФАНМ решітчастої підлоги, стін, годівниць та вікон кролеферми була 99,99%

10. Реагування клітинної ланки імунітету кролів за застосуванням 2% розчину експериментального деззасобу «РабітДез» з імунопротективними компонентами (наноаквахематами Ge та Ag) проявлялось вірогідним в межах фізіологічної норми збільшенням кількості лімфоцитів на 16,2 % ($P < 0,01$), Т-лімфоцитів на 10,0 % ($P < 0,05$), В-лімфоцитів на 16,5 % ($P < 0,05$), Т-хелперів на 10,2 % ($P < 0,001$), 0-клітини на 14,1 % ($P < 0,01$), підвищенням фагоцитарної активності на 12,1% ($P < 0,05$), зростанням фагоцитарного індексу на 10,0 % ($P < 0,01$) і зменшенням кількості Т-супресорів на 12,7 % ($P < 0,01$).

11. Реагування гуморальної ланки імунітету за застосуванням 2% розчину експериментального деззасобу «РабітДез» з імунопротективними компонентами (наноаквахематами Ge та Ag) проявлялось вірогідним в межах фізіологічної норми зростанням рівня γ - і β -глобулінів відповідно на 13,6 % ($P < 0,01$) і 18,9 % ($P < 0,05$), загальної кількості імуноглобулінів на 11,0 % ($P < 0,05$), Ig G, M і A відповідно на 9,9 % ($P < 0,05$), 13,9 % ($P < 0,05$) і 13,7 % ($P < 0,05$) за відсутності вірогідних змін у рівні ЦІК і серомукоїдів. При цьому зростає в межах норми рівень БАСК і ЛАСК відповідно на 11,3 % ($P < 0,01$) і 12,4 % ($P < 0,05$).

12. За застосуванням 2% розчину експериментального деззасобу «РабітДез» не встановлено статистично вірогідних відхилень вмісту глюкози, сечовини, креатиніну, лейкоцитів, а також активності ЛФ, що вказує на відсутність негативного впливу на детоксикаційну функцію печінки та нирок кролів. Проте, встановлено зростання в межах фізіологічної норми кількості еритроцитів на 15,8 % ($P < 0,05$), вмісту гемоглобіну на 12,5 % ($P < 0,05$), загального протеїну на 14,0 % ($P < 0,01$) за рахунок альбумінів на 10,9 % ($P < 0,05$) та глобулінів на 19,2 % ($P < 0,05$), а також підвищення активності

АсАТ на 16,7 % ($P < 0,05$) і АлАТ на 14,1 % ($P < 0,05$), що вказує на покращення катаболічних процесів.

13. Після проведення аерозольної дезінфекції в присутності тварин експериментальним деззасобом «РабітДез» в умовах виробництва через 24 год. не встановлено ознак його кумулювання в печінці, нирці та м'язах кролів.

ПРАКТИЧНІ ПРОПОЗИЦІЇ

1. Для проведення аерозольної дезінфекції приміщень для утримання кролів в присутності тварин розроблений дезінфікуючий засіб «РабітДез» у складі 20 % ПГМГ-ГХ, 20 % димексид, 0,5 % наноаквахелат Ag, 5 % наноаквахелат Ge (ТУ У 20.2-00492990- 001:2025).

2. Запропонований дезінфікуючий засіб «РабітДез» у робочій 2% концентрації необхідно застосувати з профілактичною метою щотижнево після механічної чистки кліток генератором холодного туману (розмір дисперсних частинок 40 нм) з розрахунку 10 мл розчину дезінфектанту на 1 м³ упродовж 30 хвилин.

3. За результатами досліджень розроблені ТУ У 20.2-00492990-001:2025 Дезінфікуючий засіб «РабітДез» Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.01.2025).

4. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідній роботі студентів спеціальності Н 6 «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти у закладах вищої освіти України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксьонов, Є. О. (2016). Розвиток кролівництва в Україні та світі. *Науково-технічний бюлетень*, 116, 15-21.
2. Вакуленко, І. (2006). Ефективність кролівництва на різних фермах. *Тваринництво України*, 5, 27-29.
3. Гончар, О. Ф., Бойко, О. В., Гавриш, О. М. (2020). Аналіз стану галузі кролівництва в Україні. *Ефективне кролівництво і звірівництво*, 6, 47-57.
4. Вакуленко, І. С., Данилова, Т. М. (2014). *Технологія, селекція та переробка продукції кролівництва в особистих господарствах населення*. ІС Вакуленко, ТМ Данилова–Х.: Інститут тваринництва НААН.
5. Башенко, М. І., Гончар, О. Ф., Шевченко, Є. А. (2011). Кролівництво: монографія. *Черкаси: Черкаська дослідна станція біоресурсів ІРГТ НААН*, 302.
6. Агій, В. М. (2011). Теорія та практика нової репродуктивної технології у кролівництві. *Науково-технічний бюлетень*, 1-2, 394-398.
7. Коцюбенко, Г. А. (2012). Відтворні та продуктивні якості кролів за різних технологій вирощування. *Вісник аграрної науки*, 2, 35-37.
8. González-Redondo, P., Rodríguez-Serrano, T. M. (2012). Promotion of rabbit meat consumption in Spain. *In World Rabbit Science Association Proceedings 10th World Rabbit Congress–September*, 3-6.
9. Кривенко, П. (2024). Кролівництво-ефективна сфера тваринництва. *Сучасні технології виробництва і переробки продукції тваринництва: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної студентської конференції*, 47.
10. Башенко, М. І., Гончар, О. Ф., Шевченко, Є. А. (2018). Кролівництво. Видання третє, перероблене: Монографія. *Чорнобаївське КПП*, 11.

11. Фотіна, Т. І., Ващик, Є. В., Фотіна, Г. А. (2017). Антимікробні властивості препарату "сарофлос" по відношенню до збудників бактеріальних інфекцій птиці. *Ветеринарна медицина*, 103, 227-230.
12. El Aidy, S., Van Den Bogert, B., Kleerebezem, M. (2015). The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Current opinion in biotechnology*, 32, 14-20.
13. Allen, L. A. H., Criss, A. K. (2019). Cell intrinsic functions of neutrophils and their manipulation by pathogens. *Current opinion in immunology*, 60, 124-129.
14. Brandwein, M., Steinberg, D., Meshner, S. (2016). Microbial biofilms and the human skin microbiome. *NPJ biofilms and microbiomes*, 2(1), 1-6.
15. Wegener, H. C. (2010). Danish initiatives to improve the safety of meat products. *Meat science*, 84(2), 276-283.
16. Нечипоренко, О. Л., Березовський, А. В., Петров, Р. В., Фотін, А. І. (2019). Дослідження видового складу мікрофлори в птахогосподарствах різного типу. *Ветеринарна біотехнологія*, 35, 100-109.
17. Стецько, Т. І., Музика, В. П., Гунчак, В. М. (2018). Критично важливі антимікробні препарати для ветеринарної медицини. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 20(87), 19-26.
18. Пирог, Т. П., Тимошук, К. В., Ключка, І. В. (2020). Альтернативні антибіотикам антимікробні препарати. *Наукові праці Національного університету харчових технологій*, 26(1), 8-25.
19. Byrd, A. L., Belkaid, Y., Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143-155.
20. Cervantes-Barragan, L., Colonna, M. (2018). AHR signaling in the development and function of intestinal immune cells and beyond. In *Seminars in Immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg, 40, 371-377.

21. Cong, J., Zhang, X. (2018). How human microbiome talks to health and disease. *European Journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 37(9), 1595-1601.
22. Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2017). Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 178-192.
23. Donaldson, G. P., Lee, S. M., Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 14(1), 20-32.
24. Hajishengallis, G., Reis, E. S., Mastellos, D. C., Ricklin, D., Lambris, J. D. (2017). Novel mechanisms and functions of complement. *Nature immunology*, 18(12), 1288-1298.
25. Kumar, S., Dikshit, M. (2019). Metabolic insight of neutrophils in health and disease. *Frontiers in immunology*, 10, 1-17.
26. Стецько, Т. І., Музика, В. П., Гунчак, В. М. (2018). Критично важливі антимікробні препарати для ветеринарної медицини. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 20(87), 19-26.
27. Godoy-Vitorino, F. (2019). Human microbial ecology and the rising new medicine. *Annals of Translational Medicine*, 7(14), 1-9.
28. Кухтин, М. Д., Перкій, Ю. Б., Семанюк, В. І., Мурська, С. Д. (2012). Сучасні погляди на санітарну обробку технологічного устаткування у харчовій промисловості. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 14(3-3 (53)), 302-307.
29. Кухтин, М. Д., Крушельницька, Н. В. (2014). Формування біоплівки мікроорганізмами, які виділені з доїльного устаткування. *Біологія тварин*, 16(1), 95-103.

30. Кухтин, М. Д., (2015). Ефективна санітарна обробка технологічного обладнання як основа безпечного виробництва. *Молочна індустрія*, 4, 26-27.
31. Кухтин, М., Кожин, В., Горюк, Ю., Горюк, В., Гриневич, Н. (2022). Вплив дезінфікуючого засобу "ЕНЗИДЕЗ" на тест-об'єкти контаміновані мікроорганізмами. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 102-103, 9-14.
32. Салата, В. З., Кухтин, М. Д., Перкій, Ю. Б., Супрович, Т. М. (2015). Бактерицидна активність мийно-дезінфікуючого засобу Сан-актив на тест-об'єктах відносно *E. coli* та *S. aureus*. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 31(2), 245-248.
33. Usenko, O. Y., Sydiuk, A. V., Sydiuk, O. Y., Antonenko, V. V., Chechil, S. I. (2025). Bronchoscopy in intensive care: to whom, when, why?. *Emergency medicine*, 21(3), 328-341.
34. Britsun, V. M., Simurova, N. V., Popova, I. V., Simurov, O. V. (2021). Сучасні хімічні дезінфектанти та антисептики. Частина I. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19(3 (75)), 3-14.
35. Mokia-Serbina, S. O., Sheyko, S. O., Fesenko, V. I., Lytvynova, T. M., Zabolotnya, N. I., Shelevytska, V. A. (2025). Technologies of medical diagnosis and treatment of invasive candidiasis in children. *Childs health*, 20(1), 97-105.
36. Шкромада, О. І., Дудченко, Ю. А., Неджеря, Т., Абубакарі, К., (2019). Дослідження дезінфікуючих властивостей препарату контравір для дезінфекції об'єктів ветеринарного призначення. *Вісник Сумського національного аграрного університету*, 3(46), 29-34.
37. Morley, P. S., Morris, S. N., Hyatt, D. R., Van Metre, D. C. (2005). Evaluation of the efficacy of disinfectant footbaths as used in veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(12), 2053-2058.
38. Boothe, H. W. (1998). Antiseptics and disinfectants. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 28(2), 233-248.

39. Палій, А. П., Гужвинська, С. О., Іщенко, К. В. (2018). Методичні аспекти щодо визначення бактерицидних властивостей дезінфектантів. *Вісник Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету*, 1-2, 80-84.
40. Салманов, А. Г. (2017). Резистентність до антибіотиків та біоцидів. *International journal of antiibiotics and probiotics*, 1(2), 92-125.
41. Мандигра, М. С., Лисиця, А. В., Воловик, Г. П., Мандигра, Ю. М., Бойко, О. П. (2018). Дезінфекція і довкілля. *Ветеринарна біотехнологія*, 32(2), 355-364.
42. Гладченко, С. М., Касяненко, О. І. (2014). Ідентифікація тварин—запорука покращення епізоотичного стану в Україні. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 1, 34-40.
43. Bach, J. F. (2018). The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nature Reviews Immunology*, 18(2), 105-120.
44. Ординська, Д., Горбатюк, О., Мусієць, І., Кравцова, О., Карватко, Т., Придюк, О., Пискун, О. (2023). Резистентність мікроорганізмів до дії дезінфікуючих засобів. *Conferences of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 50-51.
45. Kytaieva, D., Petrov, R. (2020). The use of probiotics in the cultivation of turkeys. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 22(100), 23-27.
46. Коц, С. М., Коц, В. П., Коц, В. В. (2024). Мікроорганізми та неспецифічна резистентність. *Advanced technologies for the implementation of educational initiatives. International Science Group*, 29-36.
47. Nechyporenko, O. L., Berezovsky, A. V., Fotina, H. A., Petrov, R. V., Fotina, T. I. (2019). Determination of acute toxicity parameters of “Zoodizin” disinfectant. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(2), 41-44.

48. Шкромада, О. І. (2012). Вплив дезінфікуючих добавок на мікроорганізми і структуру цементного каменя. *Scientific Progress & Innovations*, 2, 130-133.
49. Стегній, Б. Т., Куцан, О. Т., Герілович, А. П., Головка, А. М., Рубленко, М. В., Бісюк, І. Ю. (2010). Біобезпека та біозахист: світовий досвід, проблеми в Україні та шляхи їх вирішення. *Ветеринарна медицина*, 94, 5-12.
50. Фотіна, Т. І., Фотіна, Г. А. (2014). Мікрофлора пташників. *Наше птахівництво*, 6(36), 84-88.
51. Verbytskyi, P. I., Dostoievskyi, P. P., Busol, V. O. (2004). Dovidnyk likaria veterynarnoi medytsyny. K.: Urozhai.
52. Кушнір, В., Гутий, Б., Кушнір, І. (2023). Токсикологічний контроль ветеринарних лікарських засобів. *Науково-практична онлайн конференція «Безпечність та якість харчових продуктів у концепції єдине здоров'я»*, 71-72.
53. Свергун, Ж., Кухтин, М. Д. (2022). Ефективна дезінфекція яєць запорука отримання безпечних яєчних продуктів. *Збірник тез доповідей VI Міжнародної науково-технічної конференції “Стан і перспективи харчової науки та промисловості*, 52-52.
54. Фотіна, Т. І., Касяненко, О. І., Фотіна, Г. А., Дворська, Ю. Е. (2014). Епізоотологічне та епідеміологічні значення харчових бактеріальних патогенів. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 15(2-3), 141-148.
55. Кухтин, М. Д., Перкій, Ю. Б., Семанюк, В. І., Мурська, С. Д. (2012). Сучасні погляди на санітарну обробку технологічного устаткування у харчовій промисловості. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 14(3-3 (53)), 302-307.
56. Прокудіна, Н. О. (2016). Сучасні дезінфектанти: плюси та мінуси. *Сучасне птахівництво*, 4, 19-22.

57. Коваленко, В. Л. (2012). Сучасні дезінфектанти на контролі біобезпеки. *Ветеринарна біотехнологія*, 21, 60-62.
58. Коваленко, В. Л., Нестеренкова, В. В., Коваленко, Л. І., Мандигра, М. С. (2014). Протигрибкова активність дезінфікуючих засобів. *Ветеринарна біотехнологія*, 24, 64-71.
59. Нечипоренко, О. Л., Березовський, А. В., Фотіна, Т. І., Петров, Р. В., Фотін, А. І. (2018). Ефективність комплексних дезінфікуючих заходів в умовах птахогосподарства. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 20(92), 165-168.
60. Верховлюк, М. М., Пеленьо, Р. А., Семанюк, Н. В. (2019). Розробка режиму дезінфекції доїльного устаткування та молочного інвентарю кислотним мийно-дезінфікуючим засобом “Мілкодез”. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 21(96), 153-157.
61. Верховлюк, М. М. (2019). Дослідження мінімальної бактерицидної концентрації кислотного мийно-дезінфікуючого засобу “Мілкодез” на тест-культурах мікроорганізмів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 21(93 (1)), 93-97.
62. Натяжний, Я. М. (2023). Полігексаметиленгуанідин-сукцинат як перспективний агрохімічний фітопрепарат комбінованої дії. *Наукові досягнення та відкриття сучасної молоді*, 66-67.
63. Dias, F. G. G., de Freitas Pereira, L., Parreira, R. L. T., Veneziani, R. C. S., Bianchi, T. C., de Paula Fontes, V. F. N., Tavares, D. C. (2021). Evaluation of the antiseptic and wound healing potential of polyhexamethylene guanidine hydrochloride as well as its toxic effects. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 160, 105739.

64. Broxton, P. (1983). *The Anti-Bacterial Activity of Some Polyhexamethylene Biguanides Towards Escherichia coli ATCC 8739* (Doctoral dissertation, The University of Manchester (United Kingdom)), 345-353.

65. Лисиця, А. В., Мандигра, Ю. М., Бойко, О. П., Романішина, О. О., Мандигра, М. С. (2015). Диференційна чутливість мікроорганізмів до полігексаметиленгуанідину. *Мікробіологічний журнал*, 77(5), 11-19.

66. Колодій, Г. В. (2015). Визначення бактерицидної активності дезінфікуючого засобу, виготовленого на основі солей полігексаметиленгуанідину. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 16(2), 200-206.

67. Mathurin, Y. K. (2008). Polyhexamethyleneguanidine hydrochloride–based disinfectant: an over to oltofightmeticillin-resistant Staphylococcus aureus and nosocomial infections. *Journal of medical microbiology*, 57, 1523-1528.

68. Zhou, Z., Wei, D., Zheng, A., Zhong, J. J. (2008). Antibacterial mechanism of polymeric guanidine salts. *Journal of Biotechnology*, 136, 754-755.

69. Лисиця, А., Мащенко, В., Андрущук, І. (2013). Динаміка стереохімічних змін молекули полігексаметиленгуанідину залежно від рН. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Біологічні науки*, 14, 46-52.

70. Лисиця, А. В. (2011). Механізми бактерицидної дії полігексаметиленгуанідину. *Наук. доп. Нац. ун-ту біоресурс. природокор. України*, 3, 25.

71. Лисиця, А. В., Кривошия, П. Ю., Шатурський, О. Я. (2010). Вплив полігексаметиленгуанідину гідрохлориду на плазматичну мембрану фібробластів курячих ембріонів та на штучну бішарову ліпідну мембрану. *Biotechnology*, 3(2), 56-61.

72. Колодій, Г. В. (2015). Визначення бактерицидної активності дезінфікуючого засобу, виготовленого на основі солей полігексаметиленгуанідину. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 16(2), 200-206.
73. Kos'yanchuk, N. (2017). Профілактика міксоматозу кролів. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 19(73), 145-148.
74. Мандигра, М. С., Лисиця, А. В., Жигалюк, С. В., Дмитрієв, І. М., Величко, Ю. М., Андрущук, І. Л., Романішина, О. О. (2012). Аналіз засобів для ветеринарної дезінфекції. *Ветеринарна медицина*, 96, 163-165.
75. Гречаник, Ю. В., Козарь, О. П. (2017). Патентний огляд безпечності застосування ПГМГ-ГХ в галузях народного господарства. *Вісник Київського національного університету технологій та дизайну*. 6, 131-138.
76. Ding, W., Peng, K., Zou, T., Wang, R., Guo, J., Tu, W. P., Hu, J. (2017). Development of non-leaching and eco-friendly polyhexamethylene guanidine hydrochloride based antimicrobial waterborne polyacrylates. *Pigment & Resin Technology*, 46(6), 458-468.
77. Передера, С. Б., Передера, Ж. О., Щербакова, Н. С., Держговська, Є. О. (2017). Вплив дезінфекційного розчину на основі полігексаметиленгуанідин гідрохлориду на санітарно-показникові мікроорганізми та білих мишей. *Scientific Progress & Innovations*, 3, 91-93.
78. Nechyporenko, O. L., Berezovsky, A. V., Fotina, T. I., Petrov, R. V. (2020). Determination of the cumulative and skin-resorptive action of the Zoodizin disinfectant. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22(97), 26-30.
79. Якубчак, О. М. (2010). Ветеринарна дезінфекція. *Інструкція та методичні рекомендації*. Київ: «Компанія Біопром», 76-84.

80. Бойчук, Т. С., Завистівська, Т. О., Степанова, В. О., Качан, Р. В. (2020). Антимікробні засоби для лікування та профілактики інфекцій. *Технології та дизайн*, 4(37), 1-12.
81. Khyl, A. M., Peredera, S. B. (2024). Comparative Efficiency Study of Disinfection in Animal Facilities with Phyto-preparation and Virosan F. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(114), 94-97.
82. Melnychuk, V. V., Yuskiv, I. D. (2018). Studying of disinvasion action of the disinfectant Virosan for eggs Nematodes genus *Trichuris* parasitizing in sheep. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 20(88), 16-23.
83. Deleemans, J. M., Chleilat, F., Reimer, R. A., Henning, J. W., Baydoun, M., Piedalue, K. A., Carlson, L. E. (2019). The chemo-gut study: Investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult Cancer survivors; study protocol. *BMC cancer*, 19, 1-11.
84. Godoy-Vitorino, F. (2019). Human microbial ecology and the rising new medicine. *Annals of Translational Medicine*, 7(14), 1-9.
85. Kastl Jr, A. J., Terry, N. A., Wu, G. D., Albenberg, L. G. (2020). The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 9(1), 33-45.
86. Martin-Orozco, E., Sanchez-Fernandez, A., Ortiz-Parra, I., Ayala-San Nicolas, M. (2019). WNT signaling in tumors: the way to evade drugs and immunity. *Frontiers in immunology*, 10, 2854.
87. Verran, J., Packer, A., Kelly, P., Whitehead, K. A. (2010). The retention of bacteria on hygienic surfaces presenting scratches of microbial dimensions. *Letters in applied microbiology*, 50(3), 258-263.
88. Чекман, І. С. (2015). Фармакологічні властивості нанометалів (Ag, міді, заліза). *Наука та інновації*, 11(1), 72-77.

89. Білоус, С. Б., Дибкова, С. М., Рєзніченко, Л. С. (2018). Дослідження з розробки косметичних засобів на основі наночастинок Ag, золота і міді. *Фармацевтичний часопис*, 4, 27-34.
90. Скобеєва, В. М., Сминтина, В. А., Лепіх, Я. І. (2022). Синтез наночастинок благородних металів та їх використання у сенсорних пристроях, частина 1: синтез наночастинок Ag, Au. *Сенсорна електроніка і мікросистемні технології*, 19(4), 30-50.
91. Ушкалов, В. О. (2010). Біобезпечні та біосумісні наночастинки металів у ветеринарній медицині. *Вет. медицина України*, 6, 30-34.
92. Дикий, І. Л., Дроговоз, С. М., Горкавчук, А. В., Бутко, Я. О., (2008). Порівняльне вивчення антимікробної активності сучасних та перспективних мазей для терапії гнійної інфекції. *Клінічна фармація*, 1, 65-68.
93. Biagioli, M., Carino, A. (2019). Signaling from intestine to the host: how bile acids regulate intestinal and liver immunity. *Bile Acids and Their Receptors*, 95-108.
94. Trevors, J. T. (1987). Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme and Microbial Technology*, 9(6), 331-333.
95. Гайдюк, М. Б. (2010). Особливості виникнення відкритих травматичних пошкоджень м'яких тканин у собак. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 12(2-1 (44)), 35-38.
96. Волошина, Н., Каплуненко, В., Косінов, М. (2008). Перспективи застосування колоїдів наночастинок металів у ветеринарній медицині. *Вет. мед. України*, 9, 32-34.
97. Chobotar, V., Kravchenko, O., Tkalenko, H. (2024). Effectiveness of nanoaquaachelates of transition metals against scab in industrial apple plantations. *Quarantine and plant protection*, 4, 29-35.

98. Shatorna, V. F., Garetz, V. I., Biletska, E. M., Onul, N. M., Nefyodova, O. O., Ostrovska, S. S., Dihno, N. I. (2014). Experimental study of modifying influence of nanoaquachelate gold citrate on embryotoxicity of lead acetate in rats. *Medicni Perspektivi*, 19(2), 12-17.
99. Телятніков, А. В., Телятніков, К. А. (2018). Сучасні погляди щодо використання нанотехнологій за лікування свійських тварин. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 91, 131-131.
100. Boiko, O. V., Honchar, O. F., Lesyk, Y. V., Kovalchuk, I. I., Gutyj, B. V. (2020). Influence of zinc nanoaquacitrate on the immuno-physiological reactivity and productivity of the organism of rabbits. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(1), 133-138.
101. Boiko, O. V., Honchar, O. F., Lesyk, Y. V., Kovalchuk, I. I., Gutyj, B. V. (2020). Effect of zinc nanoaquacitrate on the biochemical and productive parameters of the organism of rabbits. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(2), 243-248.
102. Boiko, O. V., Honchar, O. F., Lesyk, Y. V., Kovalchuk, I. I., Gutyj, B. V., Dychok-Niedzielska, A. Z. (2021). Effect of consumption of I, Se, S and nanoaquacitrates on hematological and biochemical parameters of the organism of rabbits. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(2), 335-340.
103. Yuzviak, M. O., Lesyk, Y. V., Salyha, Y. T. (2023). Prospects for the use of minerals in rabbit nutrition. *Publishing House "Baltija Publishing"*, 190-219.
104. Lesyk, Y. V., Dychok-Niedzielska, A. Z., Boiko, O. V., Honchar, O. F., Bashchenko, M. I., Kovalchuk, I. I., Gutyj, B. V. (2022). Hematological and biochemical parameters and resistance of the organism of mother rabbits receiving sulfur compounds. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(1), 60-66.
105. Держспоживстандарт України 1993, Засоби миючі синтетичні і речовини поверхнево-активні. Методи визначення концентрації водневих іонів. ДСТУ 2207.1-93 (ГОСТ 22567.5-93), Держспоживстандарт України, Київ.

106. Карповський, В. І., Постой, Р. В., Криворучко, Д. І., Ручкіна, М. А., Нагорний, І. М. (2012). Динаміка показників обміну вуглеводів в організмі корів різних типів вищої нервової діяльності за умов введення цитратів біогенних металів. *Біологія тварин*, 14(1-2), 133-137.
107. Петренко, О. Ф., Борисевич, В. Б., Жук, А. О. (2012). Елементи нанотехнології при лікуванні тварин із ранами. *Ветеринарна медицина України*, (2), 26-28.
108. Polova, Z. N. (2016). Дослідження антимікробної активності цитратів Ag та міді з метою розробки фармацевтичних препаратів. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 71-74.
109. Гарець, В. І., Бельська, Ю. О., Шаторна, В. Ф. (2015). Морфологічний стан фетальної печінки під впливом цитратів Ag та золота на тлі свинцевої інтоксикації. *Галицький лікарський вісник*, 3(1), 48-51.
110. Каплуненко, В. Г., Авдос'єва, І. К., Пашенко, А. Г. (2014). Реальні перспективи використання здобутків нанотехнологій у ветеринарній практиці. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 15(4), 252-260.
111. Сердюк, А. М., Гуліч, М. П., Каплуненко, В. Г., Косінов, М. В. (2010). Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро-та мікроелементів. *Журнал АМН України*, 16(1), 107-114.
112. Авдос'єва, І. К., Регенчук, В. В., Мельничук, І. Л., Басараб, О. Б., Темненко, С. М. (2012). Вплив добавки мікролементної кормової мікростимулінна ефективність вакцинації бройлерів проти вірусних захворювань. *Ветеринарна біотехнологія*, 21, 192-196.

113. Каплуненко, В. Г., Авдос'єва, І. К., Пащенко, А. Г. (2014). Реальні перспективи використання здобутків нанотехнологій у ветеринарній практиці. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 15(14), 252-260.
114. Калашнікова, Ю. В. (2014). Клінічне дослідження дії мазі наносепт на основі наноаквахелату Ag, Cu та J при піодермії в собак. *Ветеринарна медицина України*, 9, 30-31.
115. Брич, О. І., Синетар, Е. О., Каплуненко, В. Г. (2015). Перспективи застосування наноаквахелату металів. *Досягнення біології та медицини*, 2, 64-66.
116. Яценко, І. В., Гетманець, О. М., Сененко, Є. О. (2013). Аналіз впливу наноаквахелату Ag на живу масу курчат-бройлерів у ході їх відгодівлі. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Сер.: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*, 188(2), 237-242.
117. Салманов, А. Г., Трохимчук, В. В., Вернер, О. М., Лугач, О. О. (2018). Антимікробна резистентність глобальна проблема. *International journal of antiibiotics and probiotics*, 4-5, 6-19.
118. Чемеровська, І. О., Рубленко, І. О. (2022). Проблема антибіотикорезистентності мікроорганізмів в Україні та світі. *Наук. вісник вет. медицини: зб-к наук. праць. - Біла Церква*, 2, 33-41.
119. Коц, С. М., Коц, В. П., Коц, В. В. (2024). Мікроорганізми та неспецифічна резистентність. *International scientific and practical conference "Advanced technologies for the implementation of educational initiatives. International Science Group*. 254, 29.
120. Ординська, Д., Горбатюк, О., Мусієць, І., Кравцова, О., Карватко, Т., Придюк, О., Пискун, О. (2023). Резистентність мікроорганізмів до дії дезінфікуючих засобів. *Conferences of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 50-51.

121. Палій, Г. К., Павлюк, С. В., Дудар, А. О., Палій, Д. В., Кулик, А. В. (2018). Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(3), 417-421.
122. Rtimi, S., Dionysiou, D. D., Pillai, S. C., Kiwi, J. (2019). Advances in catalytic/photocatalytic bacterial inactivation by nano Ag and Cu coated surfaces and medical devices. *Applied Catalysis B: Environmental*, 240, 291-318.
123. Борисевич, В. Б. (2009). Вплив наночастинок Cu, Zn, Mg, Co на продуктивність бройлерів. *Ефективне птахівництво*, 1, 28-31.
124. Борисевич, В. Б., Борисевич, Б. В., Каплуненко, В. Г., Косінов, М. В. (2009). Вплив наночасток металів на резистентність курчат бройлерів. *Сучасне птахівництво*, 1, 4-5.
125. Куліда, М. А. (2015). Лікування собак з гнійними отитами антибіотиками та наноаквахелатами металів. *Тваринництво України*, 10, 27-30.
126. Калашнікова, Ю. В. (2015). Лікування хворих на поверхневу піодермію собак наноаквахелатами металів. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*, 1.
127. Polova, Z. (2017). Determination of the stability of veterinary cream containing silver citrate. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*, 4, 21-26.
128. Kovalchuk, I., Dvylyuk, I., Lecyk, Y., Gutyj, B. (2019). Physiological relationship between content of certain microelements in the tissues of different anatomic sections of the organism of honey bees exposed to citrates of argentum and cuprum. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 177-181.
129. Joo, S. S., Won, T. J., Lee, Y. J., Kim, M. J., Park, S. Y., Lee, S. H., Lee, D. I. (2006). Effect of Geranti Bio-ge yeast, a dried yeast containing biogermanium, on the production of antibodies by B cells. *Immune Network*, 6(2), 86-92.

130. Киричук, Т. А. (2015). Профілактика акушерської патології у корів препаратами з наноматеріалами. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 16(2), 439-444.
131. Fan, X., Yahia, L. H., Sacher, E. (2021). Antimicrobial properties of the Ag, Cu nanoparticle system. *Biology*, 10(2), 1-137.
132. Волошина, Н. О. (2010). Переваги застосування наночастинок металів з метою дезінвазії. *Актуальні питання біології, екології та хімії*, 2(1), 58-63.
133. Волошина, Н. О. (2013). Здобутки нанотехнології у вирішенні проблем біологічного забруднення. *Єдність навчання і наукових досліджень – головний принцип університету*, 109-111.
134. Ali, A., Ijaz, M., Khan, Y. R., Sajid, H. A., Hussain, K., Rabbani, A. H., Ahmed, I. (2021). Role of nanotechnology in animal production and veterinary medicine. *Tropical Animal Health and Production*, 53, 1-14.
135. Телятніков, А. В. (2010). Ензимобіохімічні реакції у клінічно здорових собак при застосуванні нанотехнології. *Біологія тварин*, 12(1), 357-360.
136. Телятніков, А. В. (2011). Експериментальне вивчення впливу наноаквахелату металів на кістковий перелом як травматичну хворобу. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 59, 1-2.
137. Телятніков, А. В. (2014). Лікування відкритих переломів трубчастих кісток у собак за допомогою наночасток металів. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 13, 252-254.
138. Телятніков, А. В. (2015). Гістопатологічні зміни ділянки перелому трубчастих кісток у собак під впливом препарату "Остивет-Г". *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2, 137-143.

139. Телятніков, А. В., Телятников, А. В. (2014). Вплив наночасток металів на гематологічні показники і строки загоєння при закритих переломах кісток у собак. *Вісник Сумськ. нац. аграр. ун-ту*. 6(35), 81-84.
140. Борисевич, В.Б., Каплуненко, В.Г. (2009). *Нанотехнологія у ветеринарній медицині*.– К.: Ліра.
141. Куліда, М. А. (2015). Альтернативні шляхи антисептичної терапії за гнійних отитів із врахуванням факторів клітинного імунітету хворих тварин. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*, 6.
142. Посохова, К. А., Олещук, О. М., Шевчук, О. О. (2019). Висвітлення проблем раціонального застосування антибіотиків при викладанні фармакології. *Медична освіта*, 1, 107-110.
143. Khomyn, N. M., Kostyshyn, L. Y. (2015). Особливості пародонтиту у собак. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 17(1), 213-220.
144. Бабенко, А. Г., Бикова, А. Л., Бондаревська, К. В., Волкова, Н. В., Гетьман, О. О., Гірман, А. П., Семенова, Л. Ю. (2025). Інноваційні підходи до формування ефективної ринково-освітньої моделі. Монографія, 120.
145. Khomyn, N. M., Kostyshyn, L. Y. (2015). Особливості пародонтиту у собак. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 17(1), 213-220.
146. Саханда, І. В. (2014). Препарати Ge та їх застосування в медицині. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 4, 83-86.
147. Гуньчак, О. В., Каплуненко, В. Г. (2015). Вплив добавок Ge в комбікорми на продуктивні якості гусенят, що вирощуються на м'ясо. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 1, 156-159.
148. Wen, P., Zhao, X. Y., Ao, Y., Qi, G. M., Liu, Z. Y. (2000). The effect of two types of germanium compound on the production performance of meat chicken. *Feed Review*, 4, 4-6.

149. Lee, J. S., Park, J. I., Kim, S. H., Park, S. H., Kang, S. K., Park, C. B., Kim, Y. B. (2004). Oral single-and repeated-dose toxicity studies on Geranti Bio-Ge yeast, organic germanium fortified yeasts, in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 29(5), 541-553.
150. Федорук, Р. С., Храбко, М. І., Цап, М. М., Марцинко, О. Є., (2016). Ріст, розвиток і репродуктивна функція самиць щурів та життєздатність їх приплоду за впоювання різних доз цитрату Ge. *Біологія тварин*,. 18(3), 97-105.
151. Авдосьєва, І. К. (2015). Перспективи використання здобутків нанотехнологій у ветеринарній практиці. *Тваринництво сьогодні*, 7, 52-56.
152. Аксьонов, Є. О. (2019). Біохімічні показники крові кролів м'ясного напрямку продуктивності за згодовування малокомпонентних комбікормів. *Науково-технічний бюлетень Інституту тваринництва НААН*, 121, 44-52.
153. Сердюк, А. М., Гуліч, М. П. (2002). Політика в галузі харчування населення—головний пріоритет держави. *Довкілля та здоров'я*, 3, 8-11.
154. Зінко, Г. О., Слівінська, Л. Г. (2015). Вплив препаратів селену та Ge на окремі ланки патогенезу гастроентериту у телят. *Біологія тварин*, 17(2), 57-64.
155. Wada, T., Hanyu, T., Nozaki, K., Kataoka, K., Kawatani, T., Asahi, T., Sawamura, N. (2018). Antioxidant activity of Ge-132, a synthetic organic germanium, on cultured mammalian cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41(5), 749-753.
156. Nizhenkovska, I., Narokha, V., Savosko, S. (2015). The study of hepatoprotective properties of the complex of germanium with nicotinic acid in doxorubicin intoxication. *Ukr. Biopharm. J*, 5(40), 33-36.
157. Tattis, A., Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Otrishko, I. A. (2016). Grintsov YeF. Study of hepatoprotective properties of the «Altsinara» drug under conditions of acute hepatitis development in rats. *Odesa Medical Journal*, 5, 5-11.

158. Tezuka, T., Higashino, A., Akiba, M., Nakamura, T. (2017). Organogermanium (Ge-132) suppresses activities of stress enzymes responsible for active oxygen species in monkey liver preparation. *Advances in Enzyme Research*, 5(02), 13-23.
159. Ali, A., Ijaz, M., Khan, Y. R., Sajid, H. A., Hussain, K., Rabbani, A. H., Ahmed, I. (2021). Role of nanotechnology in animal production and veterinary medicine. *Tropical Animal Health and Production*, 53, 1-14.
160. Fedoruk, R. S., Kovalchuk, I. I., Mezentseva, L. M., Tesarivska, U. I., Pylypets, A. Z., Kaplunenko, V. H. (2022). Germanium compounds and their role in animal body. *Anim. Biol*, 24, 50-60.
161. Kuwabara, M., Ohba, S., Yukawa, M. (2002). Effect of germanium, poly-trans-[2-carboxyethyl] germasesquioxane on natural killer (NK) activity in dogs. *Journal of veterinary medical science*, 64(8), 719-721.
162. Seifullina, I. I., Martsinko, E. E., Afanasenko, E. V. (2015). Design and synthesis of new homo-and heterometal coordination compounds of germanium (IV) for preparation of low toxic drugs with a wide therapeutic action. *Вісник Одеського національного університету. Хімія*, 20(4 (56)), 6-17.
163. Lee, S. H., Oh, K. N., Rho, S. N., Lee, B. H., Lee, H. J. (2006). Oral repeated-dose toxicity studies especially in the liver and kidney of rats administered with organic germanium-fortified yeasts. *Preventive Nutrition and Food Science*, 11(2), 115-119.
164. Li, L., Ruan, T., Lyu, Y., Wu, B. (2017). Advances in effect of germanium or germanium compounds on animals—a review. *Journal of biosciences and medicines*, 5(7), 56-73.
165. Yang, F., Gong, L., Jin, H., Pi, J., Bai, H., Wang, H., Cai, J. (2015). Chrysin–organogermanium (IV) complex induced Colo205 cell apoptosis-associated mitochondrial function and anti-angiogenesis. *Scanning*, 37(4), 246-257.

166. Yang, F., Jin, H., Pi, J., Jiang, J. H., Liu, L., Bai, H. H., Cai, J. Y. (2013). Anti-tumor activity evaluation of novel chrysin–organogermanium (IV) complex in MCF-7 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(20), 5544-5551.
167. Жила, М. І., П'ятничко, О. М., Шкодяк, Н. В. (2016). Контроль якості генеричних ветеринарних лікарських засобів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького. Серія:: Ветеринарні науки*, 18(1), 36-42.
168. Dolaychuk, O., Fedoruk, R., Kropyvka, S. (2015). Physiological Reactivity and Antioxidant Defense System of the Animal Organism Induced by Germanium, Chromium, and Selenium “Nanoaquacitrates” Soil-Remediating Activity of Agroecosystems and Chernozem Fertility Restoration Using Low-Carbon Technologies. *Agricultural science and practice*, 2(2), 50-55.
169. Влізло, В. В., Іскра, Р. Я., Федорук, Р. С. (2015). Нанобіотехнології. Сучасність та перспективи розвитку. *Біологія тварин*, 17(4), 18-29.
170. Зінко, Г. О., Слівінська, Л. Г. (2021). Біологічна роль Ge в організмі людей та тварин. *Conference" Modern methods of diagnostic, treatment and prevention in veterinary medicine"*, 58-59.
171. Shatorna, V. F., Krasnov, O. O. (2024). The influence of cadmium chloride on the morphogenesis of kidneys of rat embryos in isolated administration and its combined effect with metal succinate. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, 4(175), 208-217.
172. Wiche, O., Székely, B., Moschner, C., Heilmeyer, H. (2018). Germanium in the soil-plant system—a review. *Environmental science and pollution research*, 25, 31938-31956.
173. Lukevics, E., Gar, T. K., Ignatovich, L. M., Mironov, V. F. (1990). Biological activity of Germanium compounds. *Zinatne, Riga*.

174. Ruiz, A. G., Sola, P. C., Palmerola, N. M., Lee, S. (2018). Germanium: current and novel recovery processes. *Advanced material and device applications with germanium*, 1-25.
175. Тимчишин, О. Л., Кресюн, В. Й., Годован, В. В., Даниленко, А. І. (2011). Гепатопротекторні властивості нової комплексної сполуки Гез купрумом (медгерму) при експериментальному токсичному гепатиті. *Досягнення біології та медицини*, 2(18), 64-69.
176. Grushka, N. G., Pavlovych, S. I., Kondratska, O. A., Pilkevcih, N. O., Yanchii, R. I. (2019). The protective effect of germanium citrate on functional state of immune cells and neutrophil activity under the condition of lipolysaccharide induced inflammation. *Fiziol. Zh*, 65(6), 43-50.
177. Azumi J, Takeda T, Shimada Y, Aso H, Nakamura (2019). The organogermanium compound THGP suppresses melanin synthesis via complex formation with L-DOPA on mushroom tyrosinase and in B16 4A5 melanoma cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(19), 1-13.
178. Shimada, Y., Sato, K., Masaki, M., Nakamura, T., Tokuji, Y. (2021). Quantitative assessment of the interactions between the organogermanium compound and saccharides using an NMR reporter molecule. *Carbohydrate Research*, 499, 108199.
179. Joo, S. S., Won, T. J., Lee, Y. J., Kim, M. J., Park, S. Y., Lee, S. H., Lee, D. I. (2006). Effect of Geranti Bio-ge yeast, a dried yeast containing biogermanium, on the production of antibodies by B cells. *Immune Network*, 6(2), 86-92.
180. Fedoruk, R., Tesarivska, U., Khrabko, M., Tsap, M. (2017). Growth and development of the organism and immunophysiological indices of blood of male F2 rats, affected by different doses of nanogermanium citrate. *Agricultural Science and Practice*, 4(2), 14-22.

181. Tesarivska, U. (2020). Етологічні реакції самиць і самців щурів F2 після відлучення за впливу різних доз Ge цитрату. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 228-234.
182. Цап, М. М., Храбко, М. І., Колещук, О. І. (2016). Імунофізіологічна активність організму щурів за випоювання цитрату Ge. *Біологія тварин*, 18(4), 201-201.
183. Копильчук, Г. П., Волощук, О. М., Баландюк, О. В. (2017). Біохімічні маркери функціонального стану печінки щурів із токсичним гепатитом за умов введення цитрату Ge. *Біологія тварин*, 19(1), 59-64.
184. Гуліч, М. П., Ємченко, Н. Л., Томашевська, Л. А., Харченко, О. О., Ященко, О. В., Моїсеєнко, І. Є., Любарська, Л. С. Встановлення ступеню токсичності цитрату Ge, отриманого за допомогою аквананотехнології. *Контактна інформація організаційного комітету конференції*, 62-67.
185. Lesyk, Y., Ivanytska, A., Kovalchuk, I., Monastyrskaya, S., Hoivanovych, N., Gutyj, B., Poltavchenko, T. (2020). Hematological parameters and content of lipids in tissues of the organism of rabbits according to the silicon connection. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(1), 30-36.
186. Berhilevych, O. M., Kasianchuk, V. V., Lotskin, I. M., Garkavenko, T. O., Shubin, P. A. (2017). Characteristics of antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* isolated from dairy farms in Ukraine. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 4(8), 559-563.
187. Arango Duque, G., Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 5, 1-10.
188. Нефьодова, О. О., Гальперін, О. І., Шаторна, В. Ф. (2019). Вплив цитратів церію та Ge на хід ембріогенезу щура на тлі кадмієвої інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(148), 273-277.

189. Siwulski, M., Budzyńska, S., Rzymiski, P., Gąsecka, M., Niedzielski, P., Kalač, P., Mleczeek, M. (2019). The effects of germanium and selenium on growth, metalloid accumulation and ergosterol content in mushrooms: Experimental study in *Pleurotus ostreatus* and *Ganoderma lucidum*. *European Food Research and Technology*, 245, 1799-1810.
190. Mylostiva, D. (2017). Influence of germanium citrate on the defensive antioxidative system of rats organism. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 18(2), 34-37.
191. Федорук, Р. С., Ковальчук, І. І., Мезенцева, Л. М., Тесарівська, У. І., Пилипець, А. З., Каплуненко, В. Г. (2022). Сполуки Ge та їхня роль в організмі тварин. *Animal Biology*, 24(1), 50-60.
192. Grushka, N. G., Pavlovych, S. I., Kondratska, O. A., Pilkevcih, N. O., Yanchii, R. I. (2019). The protective effect of germanium citrate on functional state of immune cells and neutrophil activity under the condition of lipopolysaccharide induced inflammation. *Fiziol. Zh*, 65(6), 43-50.
193. Fedoruk, R. S., Khrabko, M. I., Tsap, M. M., Martsynko, O. E. (2016). Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium. *Biol. Tvarin*, 18(3), 97-106.
194. Kozhyn, V., Salata, V., Kukhtyn, M., Horiuk, Y., Matviishyn, T. S. (2023). Production studies of the disinfectant “Enzidez”. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(111), 78-83.
195. Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J., Huffnagle, G. B. (2016). The microbiome and the respiratory tract. *Annual review of physiology*, 78(1), 481-504.
196. Li, Z., Quan, G., Jiang, X., Yang, Y., Ding, X., Zhang, D., Zhu, G. (2018). Effects of metabolites derived from gut microbiota and hosts on pathogens. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 1-12.

197. Man, W. H., de Steenhuijsen Piters, W. A., Bogaert, D. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology*, 15(5), 259-270.
198. Lukevics, E., Gar, T. K., Ignatovich, L. M., Mironov, V. F. (1990). Biological activity of Germanium compounds. *Zinatne, Riga*.
199. Lin, C. H., Chen, S. S., Lin, Y. C., Lee, Y. S., Chen, T. J. (2006). Germanium dioxide induces mitochondria-mediated apoptosis in Neuro-2A cells. *Neurotoxicology*, 27(6), 1052-1063.
200. Lukianchuk, V. D., Seifullina, I. I., Martsinko, O. E., Shevchuk, O. O. (2018). Cerebroprotection by germanium coordination compounds in experimental acute global brain ischemia. *International journal of medicine and medical research*, 4(1), 60-66.
201. Nakamura, T., Takeda, T., Tokuji, Y. (2015). The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates α -Tocopherol levels in the Plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice. *International journal for vitamin and nutrition research*, 84(3-4), 183-195.
202. Sakhandia, I. V. (2014). Preparations of germanium and their use in medicine. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 4(84), 83-86.
203. Sobolev, O. I., Gutyj, B. V., Sobolieva, S. V., Borshch, O. O., Kushnir, I. M., Petryshak, R. A., Vysotskij, A. O. (2020). A Review of germanium environmental distribution, migration and accumulation. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(2), 200-208.
204. Tan, C., Xiao, L., Chen, W., Chen, S. (2015). Germanium in ginseng is low and causes no sodium and water retention or renal toxicity in the diuretic-resistant rats. *Experimental Biology and Medicine*, 240(11), 1505-1512.
205. Menchikov, L. G., Ignatenko, M. A. (2013). Biological activity of organogermanium compounds (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46, 635-638.

206. Li, L., Ruan, T., Lyu, Y., Wu, B. (2017). Advances in effect of germanium or germanium compounds on animals—a review. *Journal of biosciences and medicines*, 5(7), 56-73.
207. Kim, E., Hwang, S. U., Yoon, J. D., Jeung, E. B., Lee, E., Kim, D. Y., Hyun, S. H. (2017). Carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) treatment during in vitro culture protects fertilized porcine embryos against oxidative stress induced apoptosis. *Journal of Reproduction and Development*, 63(6), 581-590.
208. Kim, E., Jeon, Y., Kim, D. Y., Lee, E., Hyun, S. H. (2015). Antioxidative effect of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) on IVM of porcine oocytes and subsequent embryonic development after parthenogenetic activation and IVF. *Theriogenology*, 84(2), 226-236.
209. Pi, J., Zeng, J., Luo, J. J., Yang, P. H., Cai, J. Y. (2013). Synthesis and biological evaluation of Germanium (IV)–polyphenol complexes as potential anti-cancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(10), 2902-2908.
210. Кулдонашвілі, К. В., Шеремета, В. І., Каплуненко, В. Г. (2016). Дія наноаквахелат Ge на ріст поросят у пренатальний період. *Розведення і генетика тварин*, 51, 261-266.
211. Кулдонашвілі, К. В., Шеремета, В. І., Каплуненко, В. Г. (2016). Вплив нейротропно-метаболічного препарату Глютам 1М та наноаквахелат германію на багатоплідність свиноматок. *Вісник Сумського національного аграрного університету*, (5), 183-186.
212. Захарченко, К. В., Себа, М. В., Каплуненко, В. Г. (2018). Імунологічні показники крові поросят-сисунів за використання біологічно активних препаратів. *Наукові горизонти*, 3, 15-21.
213. Захарченко, К. В., Себа, М. В., Мартинова, М. Є., Каплуненко, В. Г. (2017). Вплив біологічно активних препаратів на ріст та виживаємість поросят-сисунів. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 271, 102-109.

214. Zakharchenko, K., Seba, M., Kaplunenko, V. (2018). Immunological Parameters of Blood of Suckling Pigs after the Use of Biologically Active Preparations. *Scientific Horizons*, 66(3), 15-21.
215. Волянський, Ю. Л., Гриценко, І. С., Широбоков, В. П. (2004). Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. *К.: Державний фармакологічний центр*.
216. Коваленко, В. Л. (2019). Методичні рекомендації з визначення бактерицидної активності та контролю відсутності бактеріостатичного ефекту дезінфікуючих засобів. Київ.
217. Кухтин, М. Д., Коваленко, В. Л., Гаркавенко, Т. О., Салата, В. З., Горбатюк О. І., Козицька Т. Г., Болтик Н. П., Климик В. Т., Рушинська Т. М., Горюк Ю. В. (2020). Визначення бактерицидної активності дезінфікуючих засобів на бактеріях у біоплівках: методичні рекомендації. Київ.
218. Якубчак, О. М., Хоменко, В. І., Коваленко, В. Л. (2005). Методичні рекомендації щодо санітарно-мікробіологічного дослідження змивів з поверхонь тест-об'єктів та об'єктів ветеринарного нагляду і контролю: методичні рекомендації. НАУ. Київ.
219. Косенко, М. В., Малик, О. Г., Коцюмбас, І. Я. (1997). Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації та ін. Київ.
220. Коцюмбас, І. Я., Малик, О. Г., Патерега, І. П., Тішин, О. Л., Косенко, Ю. М., Чура, Д. О., Кожем'якін, Ю. М. (2006). Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. *Львів: Триада плюс*, 360(8).
221. Влізло, В. В., Федорук, Р. С., Ратич, І. Б. (2012) "Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник." Львів: Сполом.
222. Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study", OECD: 410
223. Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure“ OECD: 402
224. ДСТУ 8020:2015 Приміщення тваринницькі. Методи визначання ефективності дезінфекції.

225. Коваленко В. Л., Якубчак О. М., Яценко М. Ф. (2010). Методичні рекомендації. Санітарно-мікробіологічний контроль повітря, об'єктів ветеринарно-санітарного нагляду і контролю. Київ.
226. Гриневич, Ю. А., Алфьоров, А. Н. (1981). Визначення імунних комплексів у крові онкологічних хворих. *Лаб. Справа*, 493-496.
227. Музика, В. П., Стецько Т. І., Святоцька Л. О., Угрин Г. П., Камінський Р. В., Падовський В. Н. (2009). Скринінг-метод визначення залишків антимікробних препаратів у тушах тварин. *Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок*, 10(1/2), 243-248.
228. Korsrud G. O. Bacterial inhibition tests used to screen for antimicrobial Veterinary Drug. (1998). Residues in Slaughtered Animals. *Journal of AOAC International*, 81(1), 21-24
229. Урбах, В. Ю. (1975). Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. Москва. Медицина, 295.
230. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (1986). <http://zakon.nau.ua/doc/?code=994> 137.
231. Ромазан, І. В. (2024). Дослідження мінімальної бактерицидної концентрації полігексаметилен-гуанідину, препаратів Ag та димексиду на тест-культурах мікроорганізмів. *Науково-технічний бюлетень державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і інституту біології тварин*, 25(2), 131-140.
232. Ромазан, І. В., Турко, І. Б. (2023). Вплив дослідної композиції деззасобу на основі полігексаметиленгуанідину та наноаквахелату металів на тест-культури мікроорганізмів. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 25(112), 239-245.
233. Ромазан І. В., Турко І. Б. Фенольний коефіцієнт та протеїновий індекс дослідної композиції дезінфікуючого засобу ДМСО в якості стабілізатора. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у*

ветеринарній медицині (до 240-річчя започаткування викладання ветеринарної медицини у Львові): III конференції. Львів: 17–18 жовтня 2024. С. 123-124.

234. Romazan I. V., Turko I. B. Results of the study of the toxicity of the experimental disinfectant "RabitDez" long-term skin application on white rats. *Human–Animal–Environment–our health, common health: International Scientific Conference*. Lublin, Poland: 11–12 October 2024. С. 46.

235. Ромазан І. В., Турко І. Б. Гематологічний та біохімічний статус організму білих щурів за впливу деззасобу “РабітДез”. *Scientific research: modern challenges and future prospects: VI International Scientific and Practical Conference*: Munich, Germany: 20-22 January, 2025. С. 26-30.

236. Ромазан І.В., Турко І.Б. Дослідження гострої токсичності експериментального деззасобу “РабітДез” на білих щурах. *Current trends in scientific research development: VI International Scientific and Practical Conference*: Boston, USA: 16-18 January 2025. С.31-35.

237. Ромазан, І. В., Турко, І. Б. (2024). Бактерицидна ефективність розробленого дезінфектанта «РабітДез» у виробничих умовах кролего господарства. *Scientific Progress & Innovations*, 27(4), 181-186.

238. Ромазан, І. В., Турко, І. Б. (2024). Імунореактивність організму кролів за аерозольної дезінфекції. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 26(116), 325-333.

239. Турко І. Б., Ромазан І. В., Гутий Б. В., Турко Я. І, Курилас Л. В. (2025). Дезінфікуючий засіб «РабітДез» (Технічні умови України ТУ У 20.2-00492990-001:2025. Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.01.2025).

240. Ромазан, І. В., Турко, І. Б., Гутий, Б. В., Турко, Я. І. (2021). Використання полігексаметиленгуанідину в якості сучасного дезінфектанта. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 23(104), 167-173.

241. Ромазан І. В., Турко І. Б., Турко Я. І., Верхолюк М. М. Сучасний стан проблеми дезінфекції кролятників. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині присвячена 140-річчю відкриття навчального закладу «Цісарсько-королівська ветеринарна школа та школа підковування коней разом із клінікою-стаціонаром для тварин у Львові»:II конференція*. Львів: 18–19 листопада 2021. С. 128-129.

242. Турко, І. Б., Ромазан, І. В. (2024). Використання полігексаметиленгуанідину та цитратів Ag в якості сучасного дезінфектанта. *Scientific multidisciplinary monograph «Science in the context of innovative chsanges»*. Вінниця. Серія: ветеринарні науки. 60-83.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Статті у фахових наукових виданнях України

1. Ромазан, І. В. (80 %), Турко, І. Б. (10 %), Гутий, Б. В. (5 %), Турко, Я. І. (5 %) (2021). Використання полігексаметиленгуанідину в якості сучасного дезінфектанта. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 23(104), 167-173.

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/4383/4494>

2. Ромазан, І. В. (90 %), Турко, І. Б. (10 %) (2023). Вплив дослідної композиції деззасобу на основі полігексаметиленгуанідину та наноаквахелату металів на тест-культури мікроорганізмів. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 25(112), 239-245.

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/5183/5312>

3. Ромазан, І. В. (100 %) (2024). Дослідження мінімальної бактерицидної концентрації полігексаметилен-гуанідину, препаратів Ag та димексиду на тест-культурах мікроорганізмів. *Науково-технічний бюлетень державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і інституту біології тварин*, 25(2), 131-140.

<https://tinyurl.com/48vy9jdp>

4. Ромазан, І. В. (90 %), Турко, І. Б. (10 %) (2024). Бактерицидна ефективність розробленого дезінфектанта «РабітДез» у виробничих умовах кролегосподарства. *Scientific Progress & Innovations*, 27(4), 181-186.

<https://journals.pdau.edu.ua/visnyk/article/view/2018/2481>

5. Ромазан, І. В. (90 %), Турко, І. Б. (10 %) (2024). Імунореактивність організму кролів за аерозольної дезінфекції. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 26(116), 325-333.

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/5519/5666>

Розділ колективної монографії

6. Турко, І. Б. (10 %), Ромазан, І. В. (90 %) (2024). Використання полігексаметиленгуанідину та цитратів Ag в якості сучасного дезінфектанта. *Scientific multidisciplinary monograph «Science in the context of innovative chsanges»*. Вінниця. Серія: ветеринарні науки. 60-83.
<http://repositsc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/21526/1/SCIENCE%20IN%20THE%20CONTEXT%20OF%20INNOVATIVE%20CHSANGES.pdf>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей

7. Ромазан І. В. (85 %), Турко І. Б. (5 %), Турко Я. І. (5 %), Верховлюк М. М. (5 %) Сучасний стан проблеми дезінфекції кролятників. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині присвячена 140-річчю відкриття навчального закладу «Цісарсько-королівська ветеринарна школа та школа підковування коней разом із клінікою-стаціонаром для тварин у Львові»:II конференція*. Львів: 18–19 листопада 2021. С. 128-129.
8. Romazan I. V. (90 %), Turko I. B. (10 %) Results of the study of the toxicity of the experimental disinfectant "RabitDez" long-term skin application on white rats. *Human–Animal–Environment–our health, common health: International Scientific Conference*. Lublin, Poland: 11–12 October 2024. С. 46.
9. Ромазан І. В. (90 %), Турко І. Б. (10 %) Фенольний коефіцієнт та протеїновий індекс дослідної композиції дезінфікуючого засобу ДМСО в якості стабілізатора. *Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині (до 240-річчя започаткування викладання ветеринарної медицини у Львові): III конференції*. Львів: 17–18 жовтня 2024. С. 123-124.

10. Ромазан І. В. (90 %), Турко І. Б. (10 %) Гематологічний та біохімічний статус організму білих щурів за впливу деззасобу “РабітДез”. *Scientific research: modern challenges and future prospects: VI International Scientific and Practical Conference*: Munich, Germany: 20-22 January, 2025. С. 26-30.
11. Ромазан І.В. (90 %), Турко І.Б. (10 %) Дослідження гострої токсичності експериментального деззасобу “РабітДез” на білих щурах. *Current trends in scientific research development: VI International Scientific and Practical Conference*: Boston, USA: 16-18 January 2025. С.31-35.

Технічні умови України

12. Турко І. Б. (5 %), Ромазан І. В. (80 %), Гутий Б. В. (5 %), Турко Я. І. (5 %), Курилас Л. В. (5 %) (2025). Дезінфікуючий засіб «РабітДез» (*Технічні умови України ТУ У 20.2-00492990-001:2025. Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.01.2025*).

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП
Максимів Надія Михайлівна

МАКСИМІВ Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького

ФЕДЕНЬ О.М.

А К Т

від 28 листопада 2024 року

Комісія у складі в. о. завідувачки кафедри мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького Калініної Ольги Сергіївни, доцента кафедри мікробіології та вірусології Турка Ігоря Богдановича, аспірантки кафедри мікробіології та вірусології Ромазан Ірини Валеріївни та фізичної особи-підприємця Максимів Надії Михайлівни склали даний акт про те, що у крелегосподарстві с. Загір'я Івано-Франківського району Івано-Франківської області на кролях Термонської білої породи було випробувано експериментальний дезінфекційний засіб «РабітДез» з імуномодельючим ефектом та пролонгованою дією на основі полігексаметилenguанідину гідрохлориду – 20 %, диметилсульфоксиду – 20 %, наноаквахелатів срібла – 0,5 % та германію – 5 % (вода до 100 %).

За результатами досліджень встановлено, що експериментальний деззасіб «РабітДез» за 2% концентрації при аерозольній дезінфекції з використанням 10 мл робочого розчину біоциду на 1 м³ об'єму кролятників сприяв:

1. зниженню частоти виявлення *Bacillus* spp. з шерсті кролів на 71,5 %, *Candida* spp. – на 66,6%. Кількість мікроорганізмів у змивах із шерсті кролів теж знизилась, а саме: *Bacillus* spp. – на 42,6%, *Candida* spp. – на 46,4%, МАФАНМ – на 57,0%. При цьому БГКП не ідентифікувались;

2. зменшенню частоти виділення *Staphylococcus* spp. із носових ходів на 50,1%, *Bacillus* spp. – на 80,8%, *Candida* spp. – на 65,4%. Кількісно у змивах із носових ходів *Staphylococcus* spp. зменшилися на 48,3%, *Bacillus* spp. – на 52,4 %, *Candida* spp. – на 58,3%, МАФАНМ – на 59,6 %. На БГКП експериментальний біоцид чинив 100% бактерицидну дію;
3. зменшенню на 99% кількісного складу МАФАНМ, *Staphylococcus* spp. та *Candida* spp. у повітрі приміщення, де утримувалися кролі;
4. виявленню мезофільної мікробіоти не більше 10^1 КУО/см² площі змивів через 2 год від початку застосування препарату на поверхні решітчастої підлоги кліток, стін, годівниць і вікон.

Окрім ефективних бактерицидних властивостей експериментальний дезасіб «РабітДез» володіє імуностимулюючою дією, не має негативного впливу на антиокислювальну систему та детоксикаційну функцію печінки і нирок кролів Термонської білої породи.

Отримані результати досліджень та апробації в умовах господарства дали можливість рекомендувати комплексний експериментальний дезінфекційний засіб «РабітДез» за 2% робочої концентрації при аерозольній дезінфекції з використанням 10 мл робочого розчину біоциду на 1 м³ об'єму кролятників для щотижневої аерозольної дезінфекції в присутності кролів.

КАЛІНІНА О.С.

ТУРКО І.Б.

РОМАЗАН І.В.

МАКСИМІВ Н.М.



ДОДАТОК В



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ
«ПОДІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
(ЗВО «ПДУ»)

вул. Шевченка, 12, м. Кам'янець-Подільський, Хмельницька обл., Україна 32316, Тел/факс (03849) 7-62-85
E-mail: main@pdatu.edu.ua • www.pdatu.edu.ua • ЄДРПОУ 22769675

09 червня 2025 р. № 01-14/445

На № _____ від _____ 20__ р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Із. О. ректора Закладу вищої освіти
«Подільський державний університет»

Алла ІВАНОВСЬКА

» 09 червня 2025 р.

АКТ

впровадження результатів наукових досліджень в освітній процес

за темою: «Мікрофлора тіла та імунітет кролів за аерозольної дезінфекції кролятників препаратом із полігексаметиленгуанідином», яка виконана в період з 2021 р. по 2025 р.

Розроблено методику безпечного застосування аерозольної дезінфекції, яка ефективно контролює мікрофлору та не пригнічує імунітет кролів. Встановлено, що регулярне використання препарату підтримує мікробіологічну рівновагу і сприяє збереженню або покращенню імунних показників тварин.

Керівник теми: РОМАЗАН Ірина Валеріївна, ТУРКО Ігор Богданович

Комісія в складі:

голова комісії: ГОРЮК Юлія Вікторівна

члени комісії: СУПРОВИЧ Тетяна Михайлівна

ЛАЙТЕР-МОСКАЛЮК Світлана Василівна

КЕРНИЧНИЙ Сергій Петрович

встановила впровадження в освітній процес результатів наукових досліджень та місце їх використання при вивченні оновленого курсу лекцій та/або їх розділів з навчальних дисциплін «Ветеринарна мікробіологія», «Імунологія тварин», «Сучасні превентивні технології забезпечення здоров'я тварин у промислових умовах», «Гігієна тварин»

« 09 » червня 2025 р.

Голова комісії: _____ Юлія ГОРЮК

Члени комісії: _____ Тетяна СУПРОВИЧ

_____ Світлана ЛАЙТЕР-МОСКАЛЮК

_____ Сергій КЕРНИЧНИЙ

ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ
«ПОДІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Підпис: Юлія Горюк, Тетяна Супрович,
Світлани Лайтер-Москалюк,
Сергія Керничного

Керівник відділу

від « 09 » червня 2025 р.

ДОДАТОК Г

Затверджую
 Проректор з науково-педагогічної,
 наукової роботи, професор

 (підпис) **Анатолій ШОСТЯ**

 05 2025 р.
 М.П.

Акт
про впровадження результатів дисертаційної
роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи **Ромазан Ірини Валеріївни** на тему «**Мікрофлора тіла та імунітет кролів за аерозольної дезінфекції кролятників препаратом із полігексаметиленгуанідином**», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» використовуються на кафедрі інфекційної патології, гігієни, санітарії та біобезпеки Полтавського державного аграрного університету у науково-дослідній роботі, впроваджено до навчального процесу при читанні лекцій та проведенні лабораторно-практичних занять із дисциплін «Ветеринарна мікробіологія» та «Ветеринарна санітарія, біобезпека та біозахист» для здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності «Ветеринарна медицина» (прот. № 14 від 22 травня 2025 р.)

Завідувач кафедри інфекційної патології,
 гігієни, санітарії та біобезпеки
 Полтавського державного
 аграрного університету,
 д. вет. н., професор

 Олег КРУЧИНЕНКО

ДОДАТОК Д

«Затверджено»

Проректор з науково-педагогічної

та навчальної роботи

доктор економічних наук, професор

Маргарита ЛИШЕНКО

» травня 2025 р.



АКТ

про впровадження результатів
дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи аспірантки кафедри мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького Ромазан Ірини Валеріївни на тему: «Мікрофлора тіла та імунітет кролів за аерозольної дезінфекції кролятників препаратом із полігексаметиленгуанідином» впроваджені у навчальний процес кафедри ветеринарно-санітарного інспектування, мікробіології, гігієни та патологічної анатомії при вивченні наступних дисциплін: ветеринарна мікробіологія та імунологія, ветеринарна гігієна, і санітарія утримання.

Завідувач кафедри

ветеринарно-санітарного інспектування,

мікробіології, гігієни та патологічної анатомії

Сумського НАУ, д.вет.н., професор

Роман ПЕТРОВ

Декан факультету

ветеринарної медицини

Сумського НАУ, д.вет.н., професор

Людмила НАГОРНА

ДОДАТОК Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та
міжнародних зв'язків Одеського
державного аграрного
університету

Тетяна НЕБОГА

27

05

2025 р.

Акт

про впровадження результатів дисертаційної
роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Ромазан Ірини Валеріївни на тему «Мікрофлора тіла та імунітет кролів за аерозольної дезінфекції кролячників препаратом із полігексаметиленгуанідином», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – «Ветеринарна медицина» використовуються на кафедрі інфекційної патології, біобезпеки та ветеринарно-санітарного інспектування ім. проф. В.Я. Атамася у науково-дослідній роботі, впроваджено до навчального процесу при читанні лекцій та проведенні лабораторно-практичних занять із дисципліни «Гігієна харчових продуктів» для здобувачі, що навчаються за ОПП «Магістр», спеціальності «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» (прот. № 15 від 09 травня 2025 р.)

Професор кафедри інфекційної патології,
біобезпеки та ветеринарно-санітарного
інспектування ім. проф. В.Я. Атамася,
д.вет.н., професор

Л.О. Тарасенко




Підпис Тетяни Небоги засвідчує
Підпис Людмили Тарасенко засвідчує
ст.інспектор з кадрів Діа М. Іванова

ДОДАТОК Є

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного університету ветеринарної
медицини та біотехнологій імені С.З. ГжицькогоО.М. Федещь
« 08 » 08 2025 року

АКТ

про впровадження / використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи аспірантки кафедри мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького Ромазан Ірини Валеріївни на тему: «Мікрофлора тіла та імунітет кролів за аерозольної дезінфекції кролятників препаратом із полігексаметиленгуанідином» впроваджені у навчальний процес при вивченні таких дисциплін як «Ветеринарна мікробіологія та імунологія», використовуються в наукових дослідженнях на кафедрі мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри мікробіології та вірусології, протокол засідання кафедри №6 від 24.02.2025 року

В.о. декана факультету ветеринарної медицини,
к.вет.н., доцент

Тарас ПУНДЯК

В.о. завідувача кафедри мікробіології та вірусології
к.вет.н., доцент

Ольга КАЛІНІНА



ВІРНО

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ
Львівського
національного університету
ветеринарної медицини
та біотехнологій
імені С.З. Гжицького

ДОДАТОК Ж

ДКПП 20.20

УКНД 11.220

ПОГОДЖЕНО

Директор ДНДКІ ветпрепаратів та
кормових добавок, д.вет.н.,
професор, член-кореспондент
НААН України



Володимир СТИБЕЛЬ

2025р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. ректора Львівського
національного університету
ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С. З. Гжицького,
д.наук з держ. упр., професор



Іван ПАРУБЧАК

"10." 01

2025 р.

Дезінфікуючий засіб

"РабітДез"

Технічні умови

ТУ У 20.2-00492990- 001:2025

(Введено вперше) _____

Дата надання чинності _____

Чинні до _____

РОЗРОБЛЕНО

"10." 01 2025р.