

Висновки. Випоювання препарату наносрібла в носіях на основі полімер/неорганічних гібридів курям-несучкам збільшувало вміст срібла у посліді курей на 10-ту добу лише після однократного випоювання, після двократного і трикратного застосування цього препарату накопичення срібла в посліді курей не відмічали.

Препарат наносрібла після одно-, дво- і трикратного випоювання курям-несучкам не впливав на вміст міді, цинку, заліза і свинцю в посліді.

Список використаних джерел

1. Hao, H., Cheng, G., Iqbal, Z., Ai, X., Hussain, H. I., Huang, L., Dai, M., Wang, Y., Liu, Z., & Yuan, Z. (2014). Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Frontiers in microbiology*, 5, 288. doi:10.3389/fmicb.2014.00288
2. Modi, C.M., Mody, S.K., Patel, H.B., Dudhatra, G.B., Kumar, A., & Sheikh, T.J. (2011). Growth promoting use of antimicrobial agents in animals. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(8), 33–36
3. Shi, T., Wei, Q., Wang, Z., Zhang, G., Sun, X., & He, Q-Y. (2019). Photocatalytic protein damage by silver nanoparticles circumvents bacterial stress response and multidrug resistance. *MSphere*, 4(3), e00175-19. doi:10.1128/mSphere.00175-19

УДК: 615.2:619.915:005.52:330.131.1

ВИЗНАЧЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОЇ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ХІМІЧНИХ СПОЛУК ТРИАЗОЛІНОВОГО РЯДУ

Дубін Р. А. кан. вет., наук, доцент, dubinruslan1@gmail.com

Одеський державний аграрний університет

Синтез нових хімічних сполук та впровадження їх у якості антимікробних засобів підвищить якість профілактичних та лікувальних заходів у тваринництві.

Із урахуванням появи стійких до антибіотиків штамів мікроорганізмів необхідний ретельний пошук речовин, нешкідливих для організму тварин, але дієвих до таких мікроорганізмів.

Визначення антибактеріальних і антивірусних властивостей сполук різних класів, із метою розробки нових нетоксичних, вискоєфективних, екологічно – безпечних антимікробних препаратів, є актуальним завданням для ветеринарної науки і практики [1,2,3,4].

Скринінг нових потенційних антибактеріальних сполук із ряду 1,2,4 - триазолу відкриває перспективу використання останніх у ветеринарній медицині [5].

Матеріали та методи дослідження: З метою оцінки раціональності використання лікарських засобів (ЛЗ) використовували

Формула 1 4-((5-Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пропіл-4H-1,2,4-тріазолій бромід (ГК-96)

Формула 2 Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пентил-4H-1,2,4-тріазолій бромід (ГК-87)

Формула 3 Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-октил-4H-1,2,4-тріазолій бромід (ГК-88)

Формула 4 Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пропіл-4H-1,2,4-тріазолій бромід
Дослідження антимікробної дії препаратів ГК та ДМФА на музейних штаммах тест-культур *Salmonella typhimorium* 144 та *Escherichia coli* ATCC № 3912/41.

Готували 0,01%; 0,1 %; 0,5 %; 1 %; 2 % концентрації досліджуваних речовин у ДМСО, деякі у ДМФА, якими просочували стерильні диски із фільтрувального паперу. На чашки Петрі з МПА висівали тест – культури *E.coli* та *S.enteritidis* у концентрації 1 млн./мл. Паперові диски із різними концентраціями досліджуваних сполук розташовували за трафаретом для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Врахування результатів вели через 24 години після інкубування в умовах термостату за $t\ 37^{\circ}\text{C}$.

На чашки Петрі із м'ясопептонним агаром висівали тест-культури, після чого на поверхні МПА розташовували стерильні диски із фільтрувального паперу згідно трафарету для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Після цього витримували за кімнатної температури 30 хвилин та уміщували у термостаті за температури $+37^{\circ}\text{C}$ у перевернутому положенні. Через 24 години визначали чутливість тест – культур до вивчаємих препаратів за затримкою росту. Оцінювання антимікробної активності проводили за наступними критеріями:

1. зона затримки росту діаметром до 10мм, або її відсутність, вказує на те, що мікроорганізми не чутливі до препарату;
2. зона затримки росту діаметром 11 – 15мм вказує на малу чутливість культури;
3. зона затримки росту діаметром 15–25 мм вважається як показник чутливості мікроорганізмів;
4. зона затримки росту діаметром вище 25 мм свідчить про високу чутливість мікробів.

Результати досліджень. Серед 20 сполук встановлено наявність протимікробної активності декількох сполук, які індукували затримку росту тест – культур *E.coli* та *S.enteritidis* на МПА. Виявлено різницю розмірів зони росту тест-культур під впливом різних концентрацій досліджуваних речовин.

За результатами досліджень отримано такі дані: у першому дослідженні випробували концентрації 0,01; 0,1; 1 та 2 %, отриманих розчином у ДМСО.

У концентраціях 0,01 та 0,1 % препарати не зумовлювали затримку росту тест-культур, тоді як у 1 та 2 % концентраціях відбувалося пригнічення росту тест-культур різної інтенсивності, що наведено у таблиці 1.

Усі досліджувані препарати у концентрації 0,01; 0,1 не зумовлюють бактеріостатичної дії для обраних тест-культур мікроорганізмів. Препарати АІ-100, АПК-138, ВПК-352 у концентраціях як 1 % так і 2 % також не пригнічують ріст тест-культур. Речовина АІ - 99 у концентрації 1 та 2 % зумовлює затримку росту *E.coli* на 18мм, тоді як *S.enteritidis* на 8 мм, тобто не є чутливою до цієї речовини. Речовина ПКР – 75 у концентрації 1 % бактеріостатично впливає на *E.coli* (зона затримки росту 15мм) та для *S.enteritidis* – 12 мм. У 2 % концентрації ПКР -75 зумовлює зону затримки росту обох тест-культур приблизно на одному рівні -16-17мм.

Таблиця 1. Чутливість культур мікроорганізмів до сполук

Назва препаратів	Затримка росту тест - культур (мм)			
	S.enteritidis		E.colli	
	1 %	2 %	1 %	2 %
АІ -100	-	-	-	-
АІ -99	18	18	8	8
АПК-138	-	-	-	-
ПКР-75	15	15	12	17
ПКР-63	-	15	13	18
ВПК-352	-	-	15	15
ВПК-360	15	15	15	18

Примітка: « - » - відсутність затримки росту тест – культур.

Речовина ВПК 360 у 1% концентрації затримує рост як *E.coli*, так і *S.enteritidis* на 15мм. У концентрації 2% зона затримки росту *E.coli* залишається 15мм, а *S.enteritidis* - 18мм.



Рис.1. Зони затримки росту тесткультури *E.coli* :1.АІ-100 (1 %); 2. АІ-100 (2 %); 3. АІ-99 (1%); 4.АІ-99 (2 %); 5.АПК-138 (1 %); 6.АПК-138 (2 %); 7.ПКР-75 (1 %); 8.ПКР-75 (2 %); 9.ПКР-63 (1 %); 10.ПКР-63 (2%); 11.ВПК-352 (1 %); 12.ВПК-352 (2 %); 13. ВПК-360 (1%); 14.ВПК-360 (2%).

Серед 16 сполук триазолінового ряду, що підлягали скринінгу, встановлено протимікробну активність у 4-х із них, які індукували затримку росту тест – культур *E.coli* та *S.enteritidis* на агарі Мюлера - Хінтона. Виявлено різницю розмірів зони затримки росту тест-культур під впливом різних концентрацій досліджуваних речовин порівняно з антибіотиками. У концентраціях 0,01 та 0,1 % сполуки не зумовлювали затримку росту тест - культур, тоді як у 0,5 та 1 % концентраціях відбувалося пригнічення росту тест - культур різної інтенсивності. Антибактеріальна активність сполуки GK-79 у 0,5 % та 1 % концентраціях щодо тест – культури *E.coli*, була подібною до дії левоміцетину. При цьому у 0,5 % концентрації GK-79 не виявлено затримки росту *S.enteritidis*, але у 1 % концентрації GK-79 зумовив затримку росту тест-культури на $18,75 \pm 1,65$ мм. Антибіотики затримували рост *S.enteritidis* інтенсивніше ($22,5 \pm 0,29$ - $32,0 \pm 1,78$) порівняно до GK -79. Сполука GK -87 затримувала ріст тест-культури *E.coli* до $15,8 \pm 1,55$ мм. Удвічі нижчою виявилася антибактеріальна активність цієї сполуки у 0,5 % концентрації щодо *S.enteritidis*, порівняно до 1 % концентрації. Чутливість тест - культур щодо сполуки GK-88 проявлялася затримкою росту в межах $12,0 \pm 1,44$ мм.

Сполука GK 96 у 0,5% концентрації діяла бактеріцидно, зумовлюючи затримку росту *E.coli* на $13,5 \pm 1,2$ мм і у 1 % концентрації на $14,75 \pm 2,05$ мм. Найактивніше сполука діяла на *S.enteritidis* в обох концентраціях ($14,0 \pm 1,48$ – $17,25 \pm 0,47$). Активність офлоксацину, левоміцетину, цефтріаксону була вищою щодо *S.enteritidis* ніж до *E.coli* та досліджуваних сполук групи GK. Різниця діаметру зони затримки росту *S.enteritidis*, обумовлена норфлоксацином і сполукою GK-79 становить 3,75 мм, сполукою GK- 87 дорівнює 5,5 мм, а сполукою GK-96 -5,25 мм. *S.enteritidis* виявилася найбільш чутливою до цефтріаксону ($32,0 \pm 1,78$) і GK-79 ($18,75 \pm 1,65$), але різниця між зоною затримки росту культури становила 13,25 мм. Результати досліджень наведені у таблиці 2.

Антибактеріальною активністю володіють сполуки GK у 1 % концентрації, на що вказує чутливість тест – культур *E.coli* та *S.enteritidis*, оскільки одним із показників чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних речовин є діаметр затримки росту від 15 до 25 мм.

Таблиця 2 Антибактеріальна активність досліджуваних сполук

Назва та формула сполуки	Затримка зони росту тест- культур, мм (n = 4)			
	<i>E. coli</i>		<i>Salmonella enteritidis</i>	
	Концентрації сполук			
	0,5% (25 мкг/диск)	1% (50 мкг/диск)	0,5% (25 мкг/диск)	1% (50 мкг/диск)
N-((5-Нітрофуран-2-іл)метилен)-4H-4-аміно-1,2,4-тріазолій хлорид (GK-79)	$13,5 \pm 2,14$	$17,75 \pm 0,25$	0	$18,75 \pm 1,65$
Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пентил-4H-1,2,4-тріазолій бромід (GK-87)	$13,0 \pm 0,58$	$15,8 \pm 1,55$	$7,5 \pm 4,33$	$14,8 \pm 1,7$

Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-октил-4H-1,2,4-тріазолій бромід GK-88)	13,8±0,85	17,8±1,44	12,0±2,16	17,0±0,71
Нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пропіл-4H-1,2,4-тріазолій бромід (GK-96)	13,5±1,2	14,75±2,05	14,0±1,47	17,25±0,47
Норфлоксацин, 10 мкг/диск	22,6±0,24		22,5±0,29	
Офлоксацин, 5 мкг/диск	24,0±0,82		27,6±0,24	
Левоміцитін, 30 мкг/диск	17,75±0,48		27,25±0,48	
Цефтріаксон, 5 мкг/диск	23,25±0,48		32,0±1,78	

Висновки:

1. Скринінг нових хімічних сполук щодо антибактеріальної активності виявив здатність 4-х із них затримувати рост *E.coli* та *S.enteritidis* у межах 12,0 ± 2,16 – 18,75 ± 1,65 мм.

2. Сполуки GK- 79, GK-88 у 1% концентрації і левоміцетин володіють схожою антибактеріальною активністю щодо *E.coli*.

3. Найвищу антибактеріальну активність щодо *S.enteritidis* виявила сполука GK- 79 у 1% концентрації (18,75 ± 1,65) та цефтріаксон (32,0 ± 1,78).

Список використаних джерел

1. Barbuceanu S. F Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity of some thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole incorporating diphenylsulfone moieties *Journal title EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bibliographic details*. 2009. - Vol 44; № 11, P. 4752-4757;

2. Киричко Б.П., Кныш Г. П., Парченко В. В. Действие препаратов – производных триазола на клинко – биохимический статус животных *Сельскохозяйственная биология*. 2008. №2. С.98-102.

3. Панасенко О.І., Книш Е. Г., Прченко В. В. Синтез, фізико- хімічні властивості солей 2-(5-R' -4- R -1,2,4 –тріазол -3-ілтію) ацетатних кислот *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2007. №3. С. 27-28.

4. Киричко Б.П., Звенігородська Т. В. Протимікробна дія нових похідних 1,2,4 – триазолу (повідомлення 2) *Вісник Полтавської державної академії*. Вип. X.-С.70-72.

5. Изучение противомикробной и противогрибковой активности некоторых производных 5- гетерил-2,4- дигидро-1,2,4 –тріазол -3 тионов,2 бензилиден -1,2,4 –тріазол -3 –(2H)-онов и бензилиден-гидразидов -5- гетарил -2,4 – дигидро-1,2,4 –тріазол -3- меркаптоуксусных кислот/ В.В. Парченко и др. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики Запоріжжя*. 2004. Вип. IX. С.72-76.