

## 4. ЯКІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОДУКЦІЇ ТВАРИННИЦТВА. ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНА ЕКСПЕРТИЗА. ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619:616-092.4:615.28.099.036.11:636.932.028

DOI 10.36016/VM-2019-105-10

### ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ, АЛЕРГІЗУЮЧОЇ ТА МІСЦЕВО-ПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ «ЙОДОЗОЛ»

**Сачук Р. М., Жигалюк С. В., Лук'яник І. М.**

Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН, Рівне, Україна, e-mail: [sachuk.08@ukr.net](mailto:sachuk.08@ukr.net)

**Мандигра М. С.**

Національна академія аграрних наук України, Київ, Україна, e-mail: [mandyhra.iawp@gmail.com](mailto:mandyhra.iawp@gmail.com)

**Стравський Я. С.**

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна, e-mail: [y.stravskyy@ukr.net](mailto:y.stravskyy@ukr.net)

**Кацараба О. А.**

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, Україна, e-mail: [katsaraba@gmail.com](mailto:katsaraba@gmail.com)

У статті наведені результати вивчення гострої токсичності препарату «Йодозол», призначеного для лікування та профілактики внутрішньоматкових інфекцій у тварин. Встановлено, що ЛД<sub>50</sub> препарату за внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам (білим щурам і мишам) є більшою за 5 000 мг/кг маси тіла. Аерозоль «Йодозол» не має місцевої токсичної та подразнювальної дії на шкіру і слизові оболонки лабораторних тварин (кролів), не впливає на поведінкові реакції та фізіологічні показники лабораторних тварин. Розроблений препарат «Йодозол» згідно з вимогами СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТ 12.1.007-76 належить до малотоксичних речовин — 4-го класу токсичності

**Ключові слова:** гостра токсичність, йод, «Йодозол», калію йодид, післяродова патологія

У нозології акушерської патології корів особливе місце займають післяродові ураження статевих органів патогенною мікрофлорою. Інфекція, що розпочинається як місцевий запальний процес, згодом може поширюватись родовими, кровоносними і лімфатичними шляхами, зумовлюючи не лише захворювання органів статевої системи, а й усього організму [1].

Пошукам новітніх терапевтичних схем та розробці лікувально-профілактичних засобів для корів із акушерською патологією приділяється значна увага як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників. У наш час після отелення використовують протимікробні та протизапальні препарати. На жаль, стандартні схеми застосування сучасних антимікробних препаратів не завжди забезпечують достатній терапевтичний ефект і призводять до розвитку резистентності у мікроорганізмів, інколи стимулюють розвиток мікроміцетів, а також пригнічують окремі природні механізми локального та загального антимікробного захисту. Також необхідно враховувати, що утворення складок на слизовій матки після родів, знижує ефективність дії супозиторіїв, які широко використовуються у ветеринарній практиці, не гарантує рівномірного розподілу антимікробних речовин у порожнині матки, а отже повної її санації. Тому, для лікування післяродових інфекцій у тварин краще застосовувати високоефективні антибіотики нових поколінь (наприклад, цефалоспорины) або йодовмісні препарати у різних препаративних формах [1, 2].

Перспективним є застосування нової розробки Приватного підприємства «Біофарм» і Дослідної станції епізоотології Інституту ветеринарної медицини Національної академії аграрних

наук України — аерозольного внутрішньоматкового препарату «Йодозол», до складу якого входить йод та калію йодид. Застосовують препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, пірометри, цервіцитів, вагінітів, спричинених чутливими до йоду мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину, лікування затримки посліду, післяродової санації матки [3].

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є проведення попередніх доклінічних досліджень на лабораторних тваринах, а зокрема визначення гострої токсичності, що зможе визначити характер і вираженість можливої шкідливої дії лікувального препарату на організм піддослідних об'єктів [4, 5].

**Метою** роботи було визначити параметри у дослідах на лабораторних тваринах гострої токсичності, алергізуючої та місцево-подразнювальної дії препарату «Йодозол», призначеного для внутрішньоматкового застосування.

**Матеріали та методи.** Дослідження гострої токсичності препарату «Йодозол» (ТОВ «ДЕВІЕ»), смт Літин, Україна, аерозольний балон ємністю 53 мл, 1 мл препарату містить йоду — 5 мг і калію йодиду — 10 мг), проведені на 90 білих мишах 8–9-тижневого віку, масою 18–20 г і 30 білих щурах 3–4-місячного віку, масою тіла 165–180 г. Дослідних тварин утримували у віварії Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН згідно зі стандартними санітарними нормами, на необхідному раціоні [5, 6]. Усі дослідження виконано згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [9]. Розрахунок ЛД<sub>50</sub> здійснювали методом Літчфілда і Уїлкоксона в модифікації З. Рота [5] і методиками, викладеними у виданні «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (2006) [6].

Перед дослідженнями гризунів поділили на 6 груп (відповідно, мишей — по 15, щурів — по 5 особин у кожній). За 24 год до введення препарату тварин обмежили у доступі до корму. Дослідним групам «Йодозол» вводили внутрішньошлунково, натще, після чого тварин утримували ще 4 год без їжі з вільним доступом до води. За схемою експерименту, відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТ 12.1.007-76 [8, 10], лікувальний засіб випробувано у дозуваннях (на абсолютну масу препарату), що у дослідних групах послідовно зростали від 5 000 до 25 000 мг/кг, з інтервалом 5 000 мг/кг. Об'єм випробуваного лікарського засобу не перевищував 0,5 мл — для мишей і 2,0 мл — для щурів. У експерименті використано препарат без пропелентів. Контрольній групі тварин протягом усього досліду не вводили жодних препаратів. Лімітуючим фактором була фізіологічна можливість внутрішньошлункового введення максимально-допустимої дози препарату. Термін спостереження за тваринами при вивченні гострої токсичності, згідно з методичними рекомендаціями, склав 2 тижні [5]. Оцінювали клінічний стан за наявністю апетиту, станом волосяного покриву та слизових оболонок, поведінковими реакціями, руховою активністю, нірковим рефлексом, динамікою маси тіла. Проводили тест «відкрите поле», під час якого мишей поміщали в центр прямокутного поля 140×70 см, розділеного на квадрати 10×10 см, з отворами у довільному порядку. Фіксували латентний період та час виходу з них. Під час посадки, перед фіксуванням показників, тварин для заспокоєння накривали темним ковпаком на 1 хв. Враховували також кількість квадратів, куди зайшла тварина (горизонтальна рухова активність), кількість підведень на тазові кінцівки («вертикальна стійка»), кількість «нірок», які обнюхала та в які заглянула тварина, кількість умивань (актів грумінгу), уринацій та дефекацій. Усі тести проводили по три рази.

В основу вивчення алергізуючої та місцево-подразнюючої дії препарату були покладені стандартні методики [5–7]. На першому етапі визначали місцево-подразнюючу дію досліджуваного препарату на шкіру кролів. Для досліду було відібрано шість особин кролів-аналогів, масою 2,5–3,0 кг. На попередньо виголену ділянку шкіри кролів, що склала 6×6 см за допомогою піпетки наносили препарат у дозі 2,0 мл/см<sup>2</sup> (що становило 8 000 мг/кг маси тіла на абсолютну масу препарату) і рівномірно розподіляли на поверхні шкіри. Досліджуваний засіб наносили відкритим способом за температури навколишнього середовища 18–24 °С. Аналогічна за розміром виголена ділянка шкіри на протилежному боці слугувала контролем. Реакцію шкіри дослідних тварин оцінювали через 1, 4, 8, 12 та 16 год після однократної аплікації. Функціональний стан шкіри на ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю прояви еритеми та набряку; інтенсивність ознак оцінювали у балах: 0 балів —

відсутність еритеми; 1 бал — слабе почервоніння (рожеве забарвлення); 2 бали — видиме почервоніння (рожево-червоний відтінок); 3 бали — почервоніння від видимого до значного (червоний відтінок); 4 бали — чітко виражена еритема (яскраво-червоний відтінок) з наступним утворенням кірочок.

Другий етап досліду полягав у вивченні місцево-подразнювального впливу препарату на слизові оболонки очей. Дослід проводили на восьми особинах кролів. Кожній тварині в нижнє кон'юнктивальне склепіння правого ока з піпетки вносили одноразово дві краплі розчину препарату та нативний препарат. Ліве око слугувало контролем — у нього вносили дві краплі дистильованої води. Після внесення носослізний канал перетискали на 30 с. Реакцію спостерігали візуально через 30 хв.; 1, 6, 24 та 48 годин за станом слизової оболонки і кон'юнктиви та реєстрували прояви подразнення (блефароспазм, птоз, слъзотечу, ін'єкцію судин, набряк повік) та інтенсивність прояву ознак (табл.) [11, 12].

Статистичну обробку результатів виконано за загальноприйнятою методикою [13].

**Результати досліджень.** Експериментально встановлено, що після внутрішньошлункового введення препарату в дозах: 5 000, 10 000, 15 000, 20 000 та 25 000 мг/кг загибелі тварин у жодній з експериментальних груп не було (табл. 1).

**Таблиця 1** — Результати дослідження гострої токсичності препарату «Йодозол» при внутрішньошлунковому шляху введення

Шлях введення препарату	№ групи	Тварина	Доза, мг/кг	Загинули тварини/ виживші тварини
Внутрішньошлунковий	1	миші	5 000	0/15
		щури	5 000	0/5
	2	миші	10 000	0/15
		щури	10 000	0/5
	3	миші	15 000	0/15
		щури	15 000	0/5
	4	миші	20 000	0/15
		щури	20 000	0/5
	5	миші	25 000	0/15
		щури	25 000	0/5

Протягом визначення гострої токсичності препарату «Йодозол» суттєвих змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали. Спостереження за емоційно-поведінковими реакціями гризунів після введення препарату «Йодозол» у дозах 5 000–25 000 мг/кг не виявило істотного впливу на нервову систему. Хоча у тварин, які отримували «Йодозол» дозою 25 000 мг/кг, знижувалася рухова активність (кількість перейдених квадратів) і реакція огляду (кількість стоячих поз), зменшувалася кількість умивань, однак поступово стан організму гризунів відновлювався. У цілому дослідницька (кількість обнюхувань та заглядань) та емоційна (кількість дефекацій та мічень) реакції не відрізнялися у контрольній та дослідних групах (табл. 2).

**Таблиця 2** — Показники фізіологічного стану та активності білих мишей за введення препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n = 15$ )

Група тварин/доза препарату, мг/кг	Апетит	Поведінкова реакція	Вертикальна рухова активність
контрольна	задовільний	нирковий рефлекс збережений	5,00 ± 0,08
1-ша дослідна/5 000	задовільний	нирковий рефлекс збережений	4,51 ± 0,14**
2-га дослідна/10 000	задовільний	нирковий рефлекс збережений	4,36 ± 0,05***
3-тя дослідна/15 000	задовільний	нирковий рефлекс збережений	4,77 ± 0,11
4-та дослідна/20 000	задовільний	нирковий рефлекс збережений	4,41 ± 0,1***
5-та дослідна/25 000	задовільний	нирковий рефлекс збережений	4,59 ± 0,1***

Примітки: \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  відносно контролю.

Клінічні показники тварин дослідних і контрольної груп за період досліджень істотно не відрізнялися. Відзначали незначне збільшення маси тіла дослідних і контрольних тварин протягом експерименту. Також відмічено порівняно нижчий відсоток збільшення загальної маси у мишей п'ятої групи, які отримували препарат «Йодозол» у максимальній дозі — 25 000 мг/кг (табл. 3).

**Таблиця 3** — Динаміка маси тіла білих мишей за визначення гострої токсичності препарату «Йодозол» ( $M \pm m$ ,  $n = 15$ )

Група тварин/доза препарату, мг/кг	Маса тіла, г				
	до початку досліджу		у кінці досліджу		
	загальна по групі	середня однієї тварини	загальна по групі	середня однієї тварини	приріст загальної маси, %
контрольна	273,3	18,22 ± 0,08	292,9	19,53 ± 0,08	7,2
1-ша дослідна/5 000	274,4	18,29 ± 0,09***	287,5	19,17 ± 0,03	4,8
2-га дослідна/10 000	271,9	18,13 ± 0,04	288,1	19,21 ± 0,04	6,0
3-тя дослідна/15 000	273,4	18,23 ± 0,05	287,8	19,19 ± 0,04	5,3
4-та дослідна/20 000	271,5	18,10 ± 0,09	287,5	19,17 ± 0,03	5,9
5-та дослідна/25 000	274,3	18,28 ± 0,05***	286,80	19,12 ± 0,03	4,6

Примітка: \*\*\* —  $p < 0,001$  відносно контролю «до початку досліджу» та «в кінці досліджу».

Дослідження алергенних властивостей за щоденної аплікації препарату на шкіру кролів показали відсутність набряку та потовщення шкірної складки на місці нанесення. Після проведення скарифікаційної проби у тварин дослідних та контрольної груп не виявлено ознак реакцій гіперчутливості негайного типу та гіперчутливості уповільненого типу, що свідчить про відсутність у препараті «Йодозол» подразнювальної дії на шкіру. У кон'юнктивальних пробах «Йодозол» не мав подразнювальної дії на слизову оболонку очей, очевидна реакція кон'юнктиви відсутня, що відповідає 0 балам за шкалою оцінки. У період проведених досліджень усі тварини залишалися активними, їх вага не зменшилася. Відхилень від нормальних поведінкових реакцій не спостерігали.

У результаті досліджень місцево подразнювального впливу препарату на шкірні покриви кролів встановлено, що одноразові аплікації не спричиняють ушкоджень у вигляді еритем, набряків і потовщень шкіри.

**Висновки.** 1. Застосування препарату «Йодозол», навіть у найбільшій випробуваній дозі — 25 000 мг/кг (за абсолютною масою препарату), не впливає на поведінкові реакції та фізіологічні показники лабораторних тварин.

2. Препарат «Йодозол» не чинить місцевої токсичної та подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки кролів. За одноразового нанесення на шкірні покриви лікарського засобу у дозі 2,0 мл/см<sup>2</sup> (8 000 мг/кг маси тіла) констатували відсутність запальної реакції у місці аплікації, свербіж, розчосів, виразок та алопецій, а товщина шкірної складки не змінювалася.

3. Розроблений препарат «Йодозол» згідно з вимогами СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТ 12.1.007-76 належить до малотоксичних речовин — 4-го класу токсичності.

#### Список літератури

1. Стравський Я. С. Діагностика, лікування та профілактика акушерської патології у корів (методичні рекомендації) / Я. С. Стравський [та ін.]. — Львів, 2017. — 67 с.
2. Кацараба О. А. Застосування внутрішньоматкового аерозольного препарату для терапії корів при післяродових ускладненнях / О. А. Кацараба, В. Ю. Стефаник, Є. Є. Костишин, Р. М. Сачук, О. В. Кулініч // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. — Львів, 2018. — Т. 20, № 87. — С. 55–59.
3. Сачук Р. М. Дослідження стабільності внутрішньоматкового аерозольного препарату «Йодозол» / Р. М. Сачук, О. А. Кацараба // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. — Львів, 2018. — Т. 20, № 92. — С. 29–33.
4. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. № 2498-XII (зі змінами і доповненнями) [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/2498-12>.

5. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега [та ін.] ; за ред. І. Я. Коцюмбаса. — Львів : Тріада плюс, 2006. — 360 с.
6. Косенко М. В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин : методичні рекомендації / М. В. Косенко, О. Г. Малик, І. Я. Коцюмбас [та ін.]. — Київ, 1997. — 34 с.
7. Западнюк І. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте : учеб. пос. / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — Киев : Вища школа, 1983. — 383 с.
8. СОУ 85.2-37-736:2011. Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності. — Київ : Мінагрополітики України, 2011. — 16 с.
9. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic resource] / World Medical Association. — 2013. — Access mode : <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
10. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — Введ. 1977-01-01 ; Измен. № 1 ; Переиздан 01.12.81. — Москва : Изд-во стандартов, 1982. — 6 с.
11. Куцан О. Т. Вивчення впливу лікувального засобу «Нурицид» на клінічний стан та гематологічні показники кролів за умови аплікації його на шкіру тварин / О. Т. Куцан, О. В. Пономаренко // Ветеринарна медицина : міжвід. темат. наук. зб. / ІЕКВМ УААН. — Харків, 2003. — Вип. 82. — С. 343–349.
12. Нагорна Л. В. Фармако-токсикологічна оцінка препарату «Цифлур» / Л. В. Нагорна // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. — Львів, 2016. — Т. 18, вип. № 3(71). — С. 214–217.
13. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика / П. Ф. Рокицкий. — Минск : Высшая школа, 1973. — 318 с.

### RESEARCH OF ACUTE TOXICITY, ALLERGIZING AND LOCAL-IRRITATIVE ACTION OF THE VETERINARY DRUG “YODOZOL”

**Sachuk R. M., Zhyhalyuk S. V., Lukyanik I. M.**

*Research Epizootology Station of the Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Rivne, Ukraine*

**Mandyhra M. S.**

*National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

**Stravsky Ya. S.**

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine*

**Katsaraba O. A.**

*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*

*The purpose of the work was to determine, in experiments on rodents, the parameters of acute toxicity, allergenic and locally irritative effects of iodine-containing uterine drug for the treatment and prevention of intrauterine infections of animals. Materials and methods. Preclinical studies of acute toxicity of “Yodosol” containing iodine and potassium iodide were performed on 90 white mice, 30 white outbred rats and 6 rabbits. Clinical, pharmacotoxicological and statistical methods were used. Results of work. It has been found that at intragastric administration in experimental rats and mice,  $DL_{50}$  values exceed 8,000 mg/kg body weight and have no effect on the behavioral responses and physiological parameters of laboratory animals. It has been investigated that “Yodosol” aerosol has no local toxic and irritant effects on the skin and mucous membranes of laboratory animals (rabbits). Conclusions. The use of the drug «Yodosol», in doses above 8,000 mg/kg body weight, does not affect the behavioral responses and physiological parameters of laboratory animals. The drug has no local toxic and irritant effects on the skin and mucous membranes. According to the requirements of SOU 85.2-37-736:2011 and GOST 12.1.007-76, the newly developed drug “Yodosol” belongs to low-toxic substances — 4 toxicity classes.*

**Keywords:** acute toxicity, iodine, potassium iodide, “Yodosol”, postpartum pathology.