

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК
Дослідна станція епізоотології
Інституту ветеринарної медицини

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ
ВНУТРІШНЬОМАТКОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ, АЕРОЗОЛЮ
«ЙОДОЗОЛ» У ВЕТЕРИНАРНОМУ АКУШЕРСТВІ



м. Київ – 2019

УДК 619:618:619:615(371.214.114)

*Затверджено та рекомендовано до друку
вченою радою Інституту ветеринарної медицини НААН
травня 2019 р. (протокол №)*

Рецензенти:

Уховський В.В., д.вет.н., професор, завідувач лабораторії лептоспірозу з музеєм мікроорганізмів Інституту ветеринарної медицини НААН;

Васів Р.О., к.вет.н., доцент, доцент кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Розробники:

Р.М. Сачук – кандидат ветеринарних наук, директор

С.В. Жигалюк – науковий співробітник, заступник директора

Дослідна станція епізоотології ІВМ НААН, м. Рівне;

Я.С. Стравський – доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль;

С.А. Ничик - доктор ветеринарних наук, професор, член-кореспондент НААН

Інститут ветеринарної медицини НААН, м. Київ;

О.А. Кацараба – кандидат ветеринарних наук, доцент

В.Ю. Стефаник – доктор ветеринарних наук, професор

Г.В. Сус – кандидат ветеринарних наук, старший викладач

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького, м. Львів

С.А. Пономарьова – старший науковий співробітник

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів;

П.А. Нікітінський – лікар ветеринарної медицини

ПП «Біофарм», смт. Літин, Вінницька обл.

Рекомендації щодо застосування розчину для внутрішньоматкового застосування, аерозолу «Йодозол» у ветеринарному акушерстві / Р.М. Сачук, С.В. Жигалюк, Я.С. Стравський, С.А. Ничик, О.А. Кацараба, В.Ю. Стефаник, Г.В. Сус, С.А. Пономарьова, П.А. Нікітінський. – К., 2018. – 37 с.

ISBN

У рекомендаціях подано інформацію про доклінічні та клінічні випробування розчину для внутрішньоматкового застосування, аерозолу «Йодозол», створеного на основі йоду та калію йодиду. Відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТ 12.1.007-76, препарат належить до IV класу малотоксичних речовин. Рекомендовано препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у тварин. Встановлено, що при трикратному внутрішньоматковому застосуванні великій рогатій худобі із інтервалом 48 годин у дозах, що перевищують у 2-10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе толерантно. Надлишкова кількість діючих речовин не викликає суттєвих змін клінічного та морфо-функціонального стану їх організму. Застосування аерозолу «Йодозол» в комплексі із препаратами «Утеродев», «Девівіт Комплекс» та «БТФ плюс» протягом 7 діб забезпечувало видужання 90% корів з післяродовим ендометритом. Комплексна терапія із застосуванням «Йодозолу», «Целексибу» та «Декстродеву 50» зменшує інтенсивність симптомів післяродового вульвіту у овець та кіз, швидко нормалізує клінічні, гематологічні показники.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
Розділ 1. Запалення у статевих органах тварин, значення йодовмісних препаратів у їх комплексній терапії та профілактиці	5
Розділ 2. Фармако-токсикологічна характеристика розчину для внутрішньоматкового застосування, аерозолі «Йодозол»	9
1. Гостра токсичність та місцевоподразнююча дія препарату «Йодозол».....	9
2. Дослідження підгострої токсичності препарату на лабораторних тваринах.....	12
3. Дослідження хронічної токсичності препарату.....	16
4. Стабільність аерозолі.....	19
Розділ 3. Клінічна ефективність препарату «Йодозол»	24
1. Дослідження толерантності розчину для внутрішньоматкового застосування «Йодозол».....	24
2. Застосування внутрішньоматкового препарату для терапії корів при післяродових ускладненнях.....	27
3. Ефективність застосування «Йодозолу» у комплексній терапії при лікуванні післяродових інфекцій у овець	30
Висновки	35
Список використаної літератури	36
Додаток	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

НАД	– нікотинамідаденіндинуклеотид;
НАДФ	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат;
КоА	– коензим А;
САЗ	– система антиоксидантного захисту;
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів;
АТФ	– аденозинтрифосфат;
ЛД ₅₀	– смертельна доза 50 %;
АлАТ	– аланінамінотрансфераза;
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза;
ЛДГ	– Лактатдегідрогеназа.

ВСТУП

Для профілактики і лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, корів, свиноматок, овець і кіз ПП «Біофарм» спільно з Дослідною станцією епізоотології ІВМ НААН розроблено новий аерозольний внутрішньоматковий препарат «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, затримки посліду, спричинених чутливими до йоду мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки.

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є попередні доклінічні та клінічні випробування.

Мета даних рекомендації – оцінити фармако-токсикологічні властивості та висвітлити результати клінічних випробувань розчину для внутрішньоматкового застосування, аерозолу «Йодозол» і дати рекомендації для його подальшого практичного використання.

*Розділ 1***Запалення у статевих органах тварин, значення йодовмісних препаратів у їх комплексній терапії та профілактиці**

Розділ 2

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є проведення доклінічних досліджень на лабораторних тваринах. Передреєстраційні випробування визначають характер та вираженість можливої шкідливої дії лікувального препарату на організм лабораторних тварин і включають вивчення: гострої токсичності при одноразовому і повторних введеннях (підгострої, субхронічної та хронічної); специфічних видів токсичності: ембріотоксичності; тератогенності; гонадотоксичності; імунотоксичності; алергогенності; мутагенності; місцевоподразливої дії та пірогенності. Таким чином, за результатами кожного окремого етапу доклінічних досліджень препарату можна значною мірою гарантувати безпеку його клінічних випробувань та подальшого практичного застосування.

1. Гостра токсичність та місцевоподразнююча дія препарату

Гостру токсичність «Йодозолу» вивчали на щурах обох статей шляхом внутрішньошлункового введення, що є стандартною методикою випробувань [Коцюмбас І. Я. та ін., 2006].

Експериментальна частина роботи проводилася на тваринах, вирощених у віварії Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН, що знаходилися відповідно вимогам санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні, та отримували їжу і воду *ad libitum*. Усі експерименти проводили відповідно до методик і вимог Державної служби з безпеки та якості продукції України та комісії з біоетики [4]. Тварин утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у кімнаті для проведення випробувань при $t^{\circ}=20-25^{\circ}\text{C}$, вологості не більше 55%, природному світловому режимі “день-ніч”, у стандартних клітках, на харчовому раціоні з гранульованих кормів згідно посібника “Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин” (1983) [7]. З тваринами поводитись згідно з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р). Статистичну обробку отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Excel на персональному комп'ютері Pentium III. При порівнянні результатів між двома групами використовували модифікований параметричний t-критерій Ст'юдента для виборок з нерівними дисперсіями.

Однією з токсикологічних характеристик фармакологічного засобу є показник LD_{50} , який визначається при вивченні гострої токсичності. При вивченні гострої токсичності препаратів їх застосовували у дозах, рекомендованих методичними рекомендаціями “Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин” (1997) та виданням “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (2006) [1, 2]. Перед введенням дослідних препаратів щури голодували протягом 12 годин.

Доступ тварин до води був вільним, до кормів їх допускали лише через 6 годин після нанесення мазі (першого введення). Для виявлення можливих токсичних ефектів мазі проводили порівняння з показниками групи інтактних тварин, які перебували в аналогічних умовах спостереження (інтактний контроль).

Гостру токсичність препарату визначали у два етапи. На першому – для білих мишей та щурів було взято дозу 50, 500 і 5000 мг/кг маси тіла тварини. На кожну дозу було використано по 3 лабораторні тварини. На другому етапі лабораторним тваринам вводили препарат у максимальній досліджуваній дозі – 5000 мг/кг маси тіла. Дослід проведено у двох повтореннях по 6 тварин у кожному.

Препарат досліджували за внутрішньошлункового введення. Спостереження за лабораторними тваринами вели впродовж 14 діб. При цьому враховували поведінку тварин, їх зовнішній вигляд, стан шерстяного покриву, видимих слизових оболонок, клінічні ознаки (температура, пульс, дихання), наявність ознак отруєння, час загибелі тварин тощо.

Встановлено, що за умов внутрішньошлункового введення білим мишам і щурам різних доз досліджуваного препарату загибель тварин не наступала. Загальний стан їх був задовільним, рефлексів збережені, реакція на звукові і тактильні подразники була адекватною, змін у поведінкових реакціях не визначено.

Коротко тривале пригнічення білих мишей і щурів за введення їм максимальної досліджуваної дози – 5000 мг/кг маси тіла пов'язане із маніпуляціями з лабораторними тваринами, задаванням їм значної кількості препарату і мало відновлювальний характер.

Такі ж результати було отримано і при повторному введенні лабораторним тваринам препарату у дозі 5000 мг/кг.

Дані досліджень подані в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Показники токсичності препарату «Йодозол» на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Кількість тварин у групах (загиблих / виживших)	
3	50	0	3
3	500	0	3
3	5000	0	3
6	5000	0	6

За дослідний період у тварин клінічних ознак токсичної дії «Йодозолу» у досліджуваних нами дозах не встановлено. Загальний стан дослідних тварин був таким, як і у контрольній групі. Поїдання корму і споживання води було в межах норми. Фекалії були без відхилень від нормальної консистенції і запаху. Реакція тварин на звукові і тактильні подразники адекватна.

Отже, новостворений препарат «Йодозол» згідно вимог СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76 належить до малотоксичних речовин – 4 клас

токсичності. Його DL_{50} за внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам (білим щурам і мишам) є більшою за 5000 мг/кг маси тіла.

Таблиця 2

Показники токсичності препарату «Йодозол» на білих мишах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Кількість тварин у групах (загиблих / виживших)	
3	50	0	3
3	500	0	3
3	5000	0	3
6	5000	0	6

На другому етапі досліджень встановили ступінь місцево-подразнюючої дії препарату на слизову оболонку ока. Нанесення нативного препарату призводило до появи ознак гіперемії, сльозотечі та незначного набряку. Кожна зі вказаних ознак була оцінена в 1 бал. Виявлений симптомкомплекс реакцій на введення препарату зникав без стороннього зовнішнього втручання наприкінці другої доби спостереження за тваринами. При внесенні засобу в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 вищевказаного симптомокомплексу не відмічено. Тварини виявляли неспокій лише під час нанесення препарату. Ознак гіперемії, набряку та появи виділень впродовж спостереження за піддослідними тваринами не відмічено.

2. Дослідження підгострої токсичності препарату на лабораторних тваринах

Фармако-токсикологічні властивості препарату «Йодозол» визначали відповідно до методик, викладених у монографії «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів». Для досліду з визначення підгострої токсичності препарату за принципом парних аналогів підібрали 80 білих мишей 8–9-тижневого віку, масою 18–20 г, яких розділили на чотири групи по 20 тварин у кожній (три дослідних і одна контрольна). Мишам I, II і III дослідних груп препарат вводили підшкірно в таких дозах: 0,1 мл/кг (терапевтична), 0,158 мл/кг ($1/50DL_{50}$) і 0,79 мл/кг ($1/10 DL_{50}$) відповідно. Препарат «Йодозол» у вищевказаних дозах вводили впродовж 21 доби, вранці в один і той же час. Середньосмертельна доза була визначена під час проведення дослідження гострої токсичності препарату «Йодозол» на білих мишах за підшкірного введення. IV група тварин була контрольною, у період експерименту їм щодня вводили 0,9 % розчин натрію хлорид у дозі 0,1 мл/кг. За дослідними тваринами проводили щоденне клінічне спостереження протягом 30 діб, визначаючи клінічний стан, наявність апетиту, стан волосяного покриву і слизових оболонок, поведінкові реакції, рухову активність, нірковий рефлекс, динаміку маси тіла, антитоксичну функцію печінки. Проводили тест «відкрите поле», під час якого мишей поміщали в центральний квадрат прямокутного поля 140×70 см, розділеного на квадрати 10×10 см, де у центрі певної їх кількості в довільному порядку були зроблені отвори у підлозі («нірки»), і фіксували латентний період виходу з нього, при цьому критерієм переходу тварини до іншого квадрату вважали переміщення через лінію, що розділяє квадрати, обох тазових кінцівок. Під час посадки, перед фіксуванням показників, тварин накривали темним ковпаком для заспокоєння на 1 хв., враховували 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.

Протягом періоду досліджень з визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» ймовірних змін у поведінці піддослідних тварин не спостерігали. У тварин, яким вводили препарат «Йодозол» в $1/10DL_{50}$ впродовж 21 доби, дещо знижувалася рухова активність. Дослідження емоційно-поведінкових реакцій білих мишей після введення препарату «Йодозол» протягом 21 доби в терапевтичній та $1/50DL_{50}$ дозах не показало істотного впливу на нервову систему. У тварин, які отримували препарат «Йодозол» у дозі $1/10 DL_{50}$, знижувалася рухова активність (кількість перейдених квадратів) та реакція огляду (кількість стоячих поз), зменшувалася кількість умивань. Орієнтовно дослідницька (кількість обнюхування та заглядань) і емоційна (кількість дефекацій та болюсів) реакції не відрізнялися від таких у тварин першої та другої дослідних та четвертої контрольної груп (табл. 3). Клінічні показники тварин дослідних та контрольної груп за період досліджень залишалися в межах фізіологічної норми. Відзначали незначне збільшення маси тіла дослідних і контрольних тварин протягом експерименту.

Таблиця 3

Показники фізіологічного стану і активності білих мишей за 21-добового введення препарату «Йодозол» ($M \pm m$, $n=20$)

Група тварин / доза препарату	Апетит	Поведінкова реакція	Вертикальна рухова активність
I / терапевтична	задовільний	нірковий рефлекс збережений	5,38±0,24
II / 1/50 DL ₅₀	задовільний	нірковий рефлекс збережений	5,22±0,46
III / 1/10 DL ₅₀	задовільний	нірковий рефлекс збережений	4,86±0,32
IV / контроль	задовільний	нірковий рефлекс збережений	5,32±0,34

Низький відсоток збільшення загальної маси був у мишей третьої групи, які отримували препарат «Йодозол» в дозі 1/10 DL₅₀ (табл. 4). Аналіз гематологічних показників свідчить про незначне зниження вмісту гемоглобіну в крові тварин третьої групи, яким вводили препарат у дозі 1/10 DL₅₀. Встановлено збільшення у крові тварин кількості нейтрофілів і зменшення еозинофілів в ($P < 0,05$) та лімфоцитів за підвищення дози досліджуваного препарату (табл. 5).

Таблиця 4

Динаміка маси тіла білих мишей за визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» ($M \pm m$, $n=20$)

Група тварин / доза препарату	Маса тіла, г				
	до початку дослідження		в кінці дослідження		
	загальна по групі	середня однієї тварини	загальна по групі	середня однієї тварини	збільшення загальної маси (%)
I / терапевтична	382,2	19,11±0,40	399,0	19,95±0,37	104,40
II / 1/50 DL ₅₀	381,4	19,07±0,36	390,4	19,50±0,35	102,36
III / 1/10 DL ₅₀	381,8	19,09±0,45	383,2	19,15±0,38	100,37
IV / контроль	381,3	19,07±0,37	399,0	19,95±0,32	104,64

Таблиця 5

Морфологічні показники крові білих мишей за визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Групи тварин/доза препарату			
	I / 0,1 мл/кг	II / 1/50 DL ₅₀	III / 1/10 DL ₅₀	IV / контроль
Гемоглобін, г/л	166,22±3,64	165,34±4,26	162,74±4,77	168,06±3,82
Еритроцити Т/л	8,3 ±0,31	8,2 ±0,36	8,1 ±0,58	8,3 ±0,41
Лейкоцити Г/л	7,2±0,28	7,2±0,34	7,3±0,28	7,1±0,42
Еозинофіли, %	1,18±0,03	1,08±0,02*	1,01±0,04**	1,19±0,04
Нейтрофіли, %	30,78±2,64	32,57±2,30	35,61±3,24	29,54±1,32
Лімфоцити, %	58,96±3,29	56,24±3,87	54,83±2,56	59,54±3,36
Моноцити, %	0,59±0,11	0,60±0,12	0,58±0,18	0,64±0,13

Примітка: Різниця вірогідна порівняно з тваринами контрольної групи: * - $P < 0,005$; ** - $P < 0,01$.

За введення препарату в дозі, що відповідає 1/10 DL₅₀, спостерігалася тенденція до порушення функції печінки та нирок. При цьому відзначали підвищення вмісту сечовини на 29,2 % (P<0,01) і активності специфічних для печінки ферментів аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази — на 14,2 % (P<0,05) і 15,2 % відповідно порівняно з контролем. У зв'язку з тим, що однією з причин підвищення рівня активності АЛАТ, АсАТ та ЛФ є їх вихід з уражених органів і тканин у кров'яне русло, можна припустити про початок розвитку деструктивних процесів у гепатоцитах мишей, які отримували препарат «Йодозол» у дозі 1/10 DL₅₀ мл/кг, оскільки саме у печінці локалізується найбільша кількість аланінамінотрансферази. Середнє значення цих показників не перевищувало верхніх меж норми для цього виду тварин. Вміст глюкози у крові тварин третьої групи підвищився на 12,7 % щодо контролю і може вказувати на порушення глікогенсинтезуючої функції печінки чи підвищення інтенсивності окиснення вуглеводів. Вміст білка в сироватці крові дослідних тварин достовірно не змінювався (табл. 4).

Таблиця 4

Біохімічні показники крові білих мишей за визначення підгострої токсичності препарату «Йодозол» (M±m, n=10)

Показники	Групи тварин/доза препарату			
	I / 0,1 мл/кг	II / 1/50 DL ₅₀	III / 1/10 DL ₅₀	IV / контроль
Загальний білок, г/л	54,64±2,36	53,82±3,64	56,36±1,54	54,26±2,18
Сечовина, ммоль/л	5,07±0,42	5,12±0,15***	5,40±0,3**	4,18±0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,28	5,13±0,24	5,22±0,46	4,63±0,34
Лужна фосфатаза, Од/л	272,5±16,56	268,4±17,29	284,5±8,54	264,6±25,82
АЛАТ, Од/л	81,86±1,44	88,53±2,54	98,54±3,26*	86,32±3,81
АсАТ, Од/л	92,46±2,48	99,72±7,24	108,92±11,29	94,54±5,33

Примітка: Різниця вірогідна порівняно з тваринами контрольної групи: * - P<0,005; ** - P<0,01

Дослідження алергенних властивостей за щоденної аплікації препарату на шкіру морських свинок показали відсутність набряку і потовщення шкірної складки на місці нанесення. Після проведення скарифікаційної проби у тварин дослідних та контрольної груп не виявлено ознак реакцій гіперчутливості негайного типу і гіперчутливості уповільненого типу, що свідчить про відсутність у препарату «Йодозол» подразнювальної дії на шкіру. За проведення кон'юнктивальних проб встановлено, що «Йодозол» не має подразнювальної дії на слизову оболонку очей дослідних тварин. Очевидної реакції кон'юнктиви виявлено не було, що відповідає 0 балам за шкалою оцінки. У період проведених досліджень усі тварини залишалися активними, без зменшення ваги і видимих ознак відхилення від нормальних поведінкових реакцій. За результатами проведених досліджень місцево подразнювального впливу препарату встановлено, що одноразові аплікації на шкірні покриви кроликам препарату не спричиняють ушкоджень у вигляді еритеми, набряків і потовщення шкіри. Аналогічні

результати були отримані за нанесення препарату «Йодозол» на шкіру хвоста щурам. Шкірно-оральний коефіцієнт відповідав 0 балам. Згідно з отриманими даними, через 30 хв. після введення барвника подразнювальна дія препарату була слабкою, а через 60 хв. — взагалі відсутня. Аплікація «Йодозол» впродовж 21 доби на шкірний покрив піддослідних тварин не спричиняла ушкоджень шкіри. Динаміка маси дослідних і контрольних тварин суттєво не відрізнялася. Температура тіла та вміст лейкоцитів і еритроцитів у крові білих мишей впродовж усього періоду досліджень були у межах фізіологічної норми. За тривалої контамінації препарату зі шкірним покривом білих мишей ознак гіперемії, набряку, інфільтрації, лущення не спостерігали. Товщина шкірної складки залишалася без змін. Маса тіла тварин динамічно збільшувалася впродовж усього періоду дослідження і не мала суттєвих міжгрупових відмінностей у мишей дослідних та контрольної груп, температура тіла була у межах фізіологічної норми. Морфологічні показники крові піддослідних тварин протягом усього періоду досліджень не змінювалися. Згідно з отриманими даними з вивчення місцевої подразнювальної дії препарату «Йодозол» за одноразового та тривалого нанесення на шкірні покриви лабораторних тварин, констатували відсутність запальної реакції на місці аплікації, свербіжу, розчосів, виразок і алопецій, товщина шкірної складки не змінювалася.

Отже, застосування препарату «Йодозол» у терапевтичній дозі впродовж 21 доби не впливає на поведінкові реакції та показники крові лабораторних тварин. 2. Препарат не має місцевої токсичної і подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки.

3. Дослідження хронічної токсичності препарату

Експериментальна частина роботи проводилася на тваринах, вирощених у віварії Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН, що знаходилися відповідно вимогам санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні, та отримували їжу і воду *ad libitum*. Усі експерименти проводили відповідно до методик і вимог Державної служби з безпеки та якості продукції України та комісії з біоетики [4]. Тварин утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у кімнаті для проведення випробувань при $t^{\circ}=20-25^{\circ}\text{C}$, вологості не більше 55%, природному світловому режимі “день-ніч”, у стандартних клітках, на харчовому раціоні з гранульованих кормів згідно посібника “Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин” (1983) [2]. З тваринами поводитись згідно з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р). Статистичну обробку отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Excel на персональному комп’ютері Pentium III. При порівнянні результатів між двома групами використовували модифікований параметричний t-критерій Ст’юдента для виборок з нерівними дисперсіями.

Однією з токсикологічних характеристик фармакологічного засобу є показник LD_{50} , який визначається при вивченні гострої токсичності. При вивченні гострої токсичності препаратів їх застосовували у дозах, рекомендованих методичними рекомендаціями “Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин” (1997) та виданням “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (2006) [1, 2]. Перед введенням дослідних препаратів щури голодували протягом 12 годин.

Доступ тварин до води був вільним, до кормів їх допускали лише через 6 годин після нанесення мазі (першого введення). Для виявлення можливих токсичних ефектів мазі проводили порівняння з показниками групи інтактних тварин, які перебували в аналогічних умовах спостереження (інтактний контроль).

При проведенні довготривалих дослідів, за вивчення хронічної токсичності, білим щурам упродовж 30 діб внутрішньом’язово вводили досліджуваний препарат у різних дозах. Було сформовано 4 групи тварин-аналогів, однакових за кількістю (по 6) та масою тіла (180-190 г). Першій групі, що слугувала контролем, вводили 0,9 % розчин натрію хлориду, а щурам дослідних груп (Д₁, Д₂, Д₃) – «Йодозол» у дозах 1/100, 1/50, 1/20 DL_{50} . На 31-у добу досліджень проводили евтаназію щурів за легкого ефірного наркозу, здійснюючи при цьому забір крові для гематологічних і біохімічних досліджень.

Встановлено, що упродовж періоду досліджень із визначення хронічної токсичності препарату «Йодозол» відхилень у поведінці дослідних тварин не спостерігали. Результати гексеналової проби і проби з плаванням, які були проведені після закінчення введення препарату в хронічному досліді, вказують на те, що статистично вірогідне збільшення часу сну з одночасним зменшенням середнього часу плавання у тварин третьої дослідної групи (табл. 5). Дані зміни вказують про порушення детоксуючої функції печінки і загальному

пригніченню на організм, викликаних довготривалим введенням препарату «Йодозол» у дозі 1/20 DL₅₀. Препарат у дозах 1/50 DL₅₀ і 1/100 DL₅₀ не впливав на результати функціональних проб, що пов'язано з нормальним функціонування печінкової тканини і відсутністю негативного впливу на організм тварин третьої та четвертої дослідних груп.

Таблиця 5

Результати проведення функціональних проб (M±m, n=20)

Група тварин	Доза препарату	Гексеналова проба	Проба з плаванням
		Середній час сну, хв.	Середній час плавання, хв.
1	контрольна	28,8±1,66	12,84±1,51
2	1/20 DL ₅₀	36,4±1,45*	9,05±1,29*
3	1/50 DL ₅₀	31,0±0,60	11,19±1,75
4	1/100 DL ₅₀	29,7±1,85	13,11±1,69

На 31-у добу досліду, при введенні «Йодозолу» в максимально досліджуваній дозі (1/20 DL₅₀) нами відзначено, що на тлі незначного зменшення маси тіла білих щурів маса печінки вірогідно зростала на 24,6 % (p<0,01) щодо тварин контрольної групи. Через незначний період відновлення (5-6 днів) маса печінки щурів групи D₂ наближалася до маси тварин, які не отримували препарат (К). (табл. 6).

Таблиця 6

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 31-у добу за вивчення хронічної токсичності «Йодозол» (M±m, n=6)

Внутрішні органи	Дози препарату			
	Контроль	1/20 DL ₅₀	1/50 DL ₅₀	1/100 DL ₅₀
Легені	8,5±0,31	9,4±1,39	8,3±0,35	9,3±0,65
Печінка	33,2±0,49	48,0±2,72**	31,1±0,70*	29,6±0,45*
Нирка права	3,3±0,18	3,6±0,19	3,4±0,14	3,2±0,25
Нирка ліва	3,6±0,16	3,8±0,12	3,3±0,18	3,2±0,14
Серце	3,4±0,13	3,7±0,32	3,7±0,29	3,5±0,38
Селезінка	5,5±0,28	5,7±0,30	4,9±0,32	5,0±0,30

При дослідженні гематологічних показників крові щурів після внутрішньо м'язового введення «Йодозолу» у дозі 1/20 DL₅₀, встановлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, кількості лейкоцитів та зростання кількості еритроцитів (табл. 7).

Таблиця 7

Гематологічні показники крові білих щурів на 31-ту добу досліду за вивчення хронічної токсичності «Йодозолу» ($M \pm m$, $n=24$)

Показники	Група			
	К	1/20	1/50	1/100
Гемоглобін, г/л	76,4±5,33	70,4±4,11	93,1±6,25	93,1±3,10
Еритроцити, Т/л	4,1±0,30	5,4±0,32	5,3±0,50	5,4±0,27
Гематокрит, %	32,1±1,98	28,4±2,17	36,1±3,70	28,0±3,65
Лейкоцити, Г/л	3,6±0,70	3,4±1,29	3,6±1,31	4,1±1,58**

Так, при введенні «Йодозолу» у дозі 1/100 DL₅₀ вірогідно зростала кількість лейкоцитів.

При введенні «Йодозолу» у дозі 1/20 DL₅₀ у сироватці крові щурів досить високим був рівень лужної фосфатази, відповідно у 2,1 рази вище, ніж у щурів контрольної групи. «Йодозол» у дозах 1/20, 1/50 та 1/100 DL₅₀ у сироватці крові знижував рівень АлАТ, у порівнянні з щурами контрольної групи, одночасно достовірно підвищував рівень АсАТ у тварин II групи (табл. 8).

Таблиця 8

Біохімічні показники крові білих щурів на 31-ту добу досліду при вивченні хронічної токсичності «Йодозолу» ($M \pm m$, $n=24$)

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	1/20 DL ₀	1/50 DL ₅₀	1/100 DL ₅₀
Загальний протеїн, г/л	8,3±0,22	8,7±0,58	8,9±0,26	9,0±0,37
ЛФ, Од./л	155,5±20,5	327,2±25,5*	185,9±47,1	174,7±19,05
АлАТ, Од./л	70,7±5,54	54,0±6,10	56,4±6,63	55,1±7,77
АсАТ, Од./л	203,4±9,50	286,9±8,94**	203,9±20,14	184,3±34,20
Загальні ліпіди, г/л	8,5±1,05	8,1±2,72	7,4±0,52	8,3±0,78
Сечовина, ммоль/л	6,1±0,25	4,7±0,28	4,8±0,20	7,3±0,43
Креатинін, ммоль/л	107,7±13,5	107,1±7,4	115,9±11,9	129,7±10,4

Отже, за довготривалого введення піддослідним тваринам новоствореного препарату «Йодозол» суттєвих відхилень при оцінці гемопоезу та функціонального стану печінки не відзначено, а зростання активності окремих показників за дози 1/20 DL₅₀ мало короткотривалий та відновлювальний характер, що характеризує досліджуваний препарат як малотоксичний.

4. Стабільність аерозолію

Дослідження стабільності трьох дослідно-промислових серій (№ 010217, № 010317 та № 010417) аерозольного препарату «Йодозол» виробництва ТОВ «ДЕВІЕ», проводили через 6, 12, 24, 30 місяців зберігання. Контролем служив щойно виготовлений препарат.

Для стандартизації та контролю якості комплексних антибактеріальних препаратів, а також вивчення стабільності при зберіганні, були використані методи оцінки лікарського засобу, що пред'являються до аерозолів, які включають визначення зовнішнього вигляду, перевірки упаковки на герметичність, відсоток виходу вмісту з упаковки, ідентичності та вміст діючих речовин, а також мікробіологічну чистоту.

Методи контролю:

- зовнішній вигляд і колір визначали візуально. «Йодозол» повинен являти собою емульсію світло-жовтого кольору, що утворює при евакуації з балона піну світло-жовтого кольору;

- перевірку на герметичність здійснювали зануренням упаковки в водяну баню. Не повинно спостерігатися виділення бульбашок газу;

- вихід вмісту упаковки перевіряли ваговим методом. Вихід вмісту повинен бути не менше 90% нетто-маси;

- обсяг і стабільність піни перевіряли за допомогою мірного циліндра і секундоміра, заміряючи обсяг піни, що утворилася після евакуації препарату в циліндр і засікаючи час її стабільності. Після видалення вмісту з балона має утворюватися не менше 300,0 см³ піни, стабільність якої повинна бути не менше 30 хвилин; середню масу однієї дози перевіряли ваговим методом. Середня маса однієї дози повинна складати 50 г. Відхилення в масі не повинно перевищувати $\pm 10\%$;

- ідентифікацію та визначення масової частки діючих речовин проведено методами аналітичної хімії, за допомогою специфічних якісних реакцій та титрування. Так йод ідентифіковано у реакції з крохмалем, а калію йодид – у специфічній реакції з розчином кобальтонітриту та хлороформу у присутності розведеної оцтової кислоти. Кількісне визначення вмісту йоду проведено титруванням розчину препарату 0,1 моль/л розчином натрію тіосульфату, з наступним перерахунком за співвідношенням витраченого титранту до йоду. Кількісне визначення вмісту йодиду калію виконано після відтитрування йоду, шляхом титрування 0,1% розчином нітрату срібла, у присутності розведеної оцтової кислоти та 0,1% розчину натрію еозинату, з наступним перерахунком, за співвідношенням витраченого титранту до йодиду калію [3, 4].

Вивчення мікробіологічної чистоти проводили прямим посівом згідно методики ДФУ [4, 5].

Випробовування пінистого розчину на мікробіологічну чистоту включав кількісне визначення життєздатних бактерій та грибів, а також виявлення певних видів мікроорганізмів, наявність яких не допускається в нестерильних лікарських засобах. При засіві на живильні середовища використовували наступні розведення препарату: середовище № 1 – 1:10, середовище № 2 – 1:10, середовище № 3 – 1:10,

середовище № 8 – 1:20. Для цього 1,0 г препарату збовтували з 10 мл фосфатного буферу (рН 7,0). 1 мл одержаного розчину препарату засівали на рідке та тверде середовище Сабуро, м'ясопептонний бульйон, який містить 2 % глюкози, тіоглікольове середовище та кров'яний агар. Всі середовища із засівом інкубували при температурі 30 – 35 °С. Щодня, а також після закінчення терміну інкубації, засіви розглядали у розсіяному світлі. В якості контролю використовували живильні середовища без додавання препарату. Додатково були проведені дослідження на наявність у розчині бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [5].

За показниками якості пінні аерозолі повинні відповідати характеристикам і нормам, зазначеним у таблиці 9.

Таблиця 9

Показники контролю якості

Найменування показника	Характеристики та норми
1. Опис	піна світло-жовтого кольору
2. Середня маса дози	50 г ± 10,0%
3. рН	5,0 – 7,0
4. Об'єм піни	300 см ³ ± 10,0%
5. Стабільність піни (не менше), хв	30 хв (не менше)
6. Вихід вмістимого із упаковки	90% (не менше)
7. Ідентичність йоду	Позитивна
8. Вміст йоду	5 мг/мл ± 10,0%
9. Ідентичність калію йодиду	Позитивна
10. Вміст калію йодиду	10 мг/мл ± 10%
11. Стерильність	Повинен бути стерильним

Термін придатності встановлювали відповідно результатів досліджень стабільності в умовах довготривалого зберігання препаратів при діапазоні температур від +5±2°С до +25±2°С у захищеному від світла місці через 6, 12, 24 та 30 місяців.

Результати стабільності показників в умовах довготривалого дослідження при різних температурних режимах зберігання наведенні у таблицях 10-12.

Згідно отриманих результатів, показники якості дослідних серій препаратів у діапазоні температури від +5°С та +20°С, відповідали встановленим нормам впродовж 24 місяців. При підвищенні температури зберігання вище +25°С відбувалося кількісне зниження антимікробних компонентів. Окрім того, при довготривалому зберіганні препаратів випуск вмісту з балону ставало переривистим і піна набувала темно-коричневого відтінку.

Таблиця 10

Показники якості “Йодозол” в умовах зберігання при температурі $+5\pm 2$ °С, $M\pm m$, $n=3$

Показники	Термін зберігання (місяців)				
	Вихідна	6	12	24	30
Зовнішній вигляд, колір	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору				Випуск із балона переривчастий: піна жовтого кольору
Герметичність упаковки	герметична				
Вихід вмісту з упаковки, %	94,0±0,71	92,3±0,41	93,0±0,71	91,7±0,41*	90,3±0,41**
Об'єм піни	>300				
Стабільність піни, хв.	>30				
Середня маса дози, г,	54,9±0,04	54,5±0,23	54,2±0,15**	54,2±0,04	54,0±0,07***
Ідентичність йоду	позитивна				
Вміст йоду, мг/мл	5,3±0,15	5,1±0,11	5,0±0,04	4,9±0,07	4,6±0,07**
Ідентичність калію йодиду	позитивна				
Вміст калію йодиду, мг/мл	10,8±0,19	10,6±0,25	10,3±0,19	9,8±0,15**	9,1±0,15**
Мікробна стабільність	відповідає				
	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> – відсутні				

Примітка. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

З даних, наведених у табл. 10-12, видно, що мікробіологічна стабільність не змінюється при зберіганні. Значення рН водних розчинів препарату в процесі всього терміну зберігання суттєво не змінювались. Стабільність аерозолу при тривалому зберіганні визначали також за показником мікробіологічної чистоти.

Таким чином, відповідно результатів дослідження встановлений термін придатності препаратів складає повних два роки при рекомендованій температурі зберігання від $+5$ до $+20$ °С.

Таблиця 11

Показники якості «Йодозол» в умовах зберігання при температурі $+20\pm 2$ °С, $M\pm m$, $n=3$

Показники	Термін зберігання (місяців)				
	Вихідна	6	12	24	30
Зовнішній вигляд, колір	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору				Випуск із балона переривчастий: піна жовтого кольору
Герметичність упаковки	герметична				
Вихід вмісту з упаковки, %	93,3 \pm 0,41	92,0 \pm 0,71	91,3 \pm 0,41*	91,3 \pm 0,41*	90,3 \pm 0,41**
Об'єм піни	>300				
Стабільність піни, хв.	>30				
Середня маса дози, г,	54,9 \pm 0,41	54,6 \pm 0,35	54,6 \pm 0,07**	54,3 \pm 0,16*	53,8 \pm 0,07***
Ідентичність йоду	позитивна				
Вміст йоду, мг/мл	5,2 \pm 0,14	5,1 \pm 0,15	5,0 \pm 0,11	4,8 \pm 0,07	4,7 \pm 0,11*
Ідентичність калію йодиду	позитивна				
Вміст калію йодиду, мг/мл	10,7 \pm 0,2	10,6 \pm 0,29	10,4 \pm 0,27	10,0 \pm 0,08*	9,8 \pm 0,14*
Мікробна стабільність	відповідає <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> – відсутні				

Примітка. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Отже, визначено оптимальні терміни зберігання лікарського препарату у металевих контейнерах (балонах) – за температури від $+5$ до $+20$ °С, що відповідає нашим кліматичним умовам. Отримані експериментальні дані свідчать, що граничний термін зберігання препарату «Йодозол» складає 2 роки. За таких умов коливання показників якості, а саме об'єму піни, її стабільності, вмісту йоду, калію йодиду та мікробіологічна чистота дослідних зразків препарату знаходилася у межах допустимих відхилень. Результати експерименту враховано при розробці нормативної документації на препарат.

Таблиця 12

Показники якості “Йодозол” в умовах зберігання при температурі $+25\pm 2$ °С, $M\pm m$, $n=3$

Показники	Термін зберігання (місяців)				
	Вихідна	6	12	24	30
Зовнішній вигляд, колір	При випуску із балона утворюється піна світло-жовтого кольору				Випуск із балона переривчастий: піна світло-жовтого кольору
Герметичність упаковки	герметична				
Вихід вмісту з упаковки, %	92,7±0,41	91,7±0,41	91,0±0,00	90,3±0,41*	90,0±0,00**
Об'єм піни	> 300				
Стабільність піни, хв.	> 30				
Середня маса дози, г,	54,8±0,07	54,7±0,04*	54,6±0,04*	54,1±0,12**	54,0±0,15**
Ідентичність йоду	позитивна				
Вміст йоду, мг/мл	5,2±0,12	5,1±0,11	5,0±0,04	4,9±0,07	4,7±0,04*
Ідентичність калію йодиду	позитивна				
Вміст калію йодиду, мг/мл	10,7±0,16	10,6±0,16	10,4±0,23	10,1±0,22	9,8±0,12**
Мікробна стабільність	відповідає				
	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> – відсутні				

Примітка. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Розділ 3

Клінічна ефективність препарату «Йодозол»

Клінічне дослідження являє собою науковий експеримент, який проводиться на цільових тваринах, є ключовою й обов'язковою передумовою створення та апробації розчину для внутрішньоматкового введення, аерозолу «Йодозол».

1. Дослідження толерантності розчину для внутрішньоматкового застосування «Йодозол»

Дослідження проводили на базі ДП ДГ «Тучинське» Гоцанського району Рівненської області на п'ятнадцяти клінічно здорових телицях абердин-ангуської породи віком від 9 до 11 місяців живою вагою від 230 до 360 кг. Тварин за принципом аналогів було розділено на 5 груп по 3 тварини в кожній. Тваринам першої (контрольної) групи препарат не вводили. Тваринам II, III, IV і V груп був введений внутрішньоматково препарат «Йодозол» з розрахунку 50, 100, 250 і 500 мг йоду на 1 кг маси тіла на добу, відповідно. Для розкриття шийки матки телицям вводили 1 мл препарату «Броестрофан». У зв'язку з негативним впливом великої кількості пропеленту на стан матки, у експерименті використано препарат без газоподібних речовин [7]. Вміст препарату «Йодозол» вводили за допомогою шприца Жане, який з'єднаний з катетером гумовою трубкою. Проведене трикратне задавання препарату з інтервалом 48 годин, за схемою: другій групі вводили 45 мл препарату в матку; третій – 90 мл, четвертій – 135 мл; п'ятій – 180 мл. Кров від тварин відбирали на 1-у, 3-ю та 7-у добу експерименту. Кров із трилоном використовували для гематологічних досліджень, сироватку – для визначення біохімічних показників. Клінічне спостереження за піддослідними тваринами проводили щоденно двічі на добу. При цьому фіксували загальний стан тварин, температуру тіла, частоту дихання, частоту серцевих скорочень, поведінкові рефлексії, споживання води та корму. Обстежували стан слизових оболонок, шкірного та шерстного покриву, ректально – стан рогів матки – наявність набряку, болючості. У крові досліджували концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, величину гематокриту. У сироватці крові визначали вміст загального білку, активність лужної фосфатази та активність ферментів переамінування (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), вміст сечовини і креатиніну на біохімічному фотометрі «Stat fax 1904® Plus», згідно рекомендованих методик у лабораторії методів епізоотологічного моніторингу Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН [8, 9].

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятою біометричною методикою. Різницю між двома середніми величинами вважали статистично вірогідною при * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Результатами щоденного клінічного огляду не встановлено суттєвих, видимих змін у поведінці та апетиті у тварин дослідних груп у порівнянні з тваринами контрольної групи. Температура тіла, частота дихальних рухів та серцевих скорочень у тварин усіх груп знаходилися в межах фізіологічної норми.

Відхилень у загальному стані телиць дослідних груп, окрім прояву у деяких тварин короткочасної діареї, яка тривала не більше 1-2 діб після припинення введення препарату, не спостерігали. Спостерігалось незначне зниження рубцевої активності (зменшення частоти та сили скорочень рубця) у телиць IV та V дослідної групи на 7-му добу задавання препарату. У тварин III, IV та V груп на 7-му добу експерименту знизилася середня добова кількість споживання корму, порівняно з контрольною групою.

Збільшення об'єму матки, опущення рогів і тіла матки були помічені у однієї телиці II групи, двох тварин III групи, по одній тварині IV та V груп, що є нормальною індивідуальною фізіологічною місцевою реакцією організму на введення підвищеної кількості сторонньої речовини, яка не впливає на загальний фізіологічний стан тварин. Об'єм і фізіологічне положення матки самостійно приходили до норми після припинення введення препарату.

Результати дослідження гематологічних показників крові телиць за умов внутрішньоматкового застосування різних доз препарату «Йодозол» наведено у таблиці 13. Згідно з результатів, введення підвищених доз препарату викликає, у певні дні, незначні зміни гематологічних показників крові у порівнянні з контролем. Так, виявлена статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$), у зменшенні концентрації гемоглобіну в крові телиць V групи (за десятикратного збільшення рекомендованої терапевтичної дози) на 3-тю добу, а також у збільшенні кількості лейкоцитів у крові тварин IV та V групи (за п'ятикратного та десятикратного збільшення рекомендованої терапевтичної дози) на 7-му добу.

Таблиця 13

Гематологічні показники крові телиць за умов застосування препарату «Йодозол» у підвищених дозах, $M \pm m$, $n=3$

Групи тварин, доза препарату	Доба	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$
Група I (контроль), 0 мг/кг	1	119,7±3,56	6,7±0,32	8,1±0,07
	3	126,7±3,49	6,3±0,07	9,0±0,11
	7	119,7±2,86	7,2±0,18	8,3±0,11
Група II, 50 мг/кг	1	108,7±2,94	6,6±0,47	9,6±1,11
	3	111,0±6,16	6,8±0,32	10,9±1,13
	7	124,7±3,89	7,1±0,11	9,9±0,14
Група III, 100 мг/кг	1	104,3±1,78	6,6±0,17	9,6±0,23
	3	102,7±2,68	6,5±0,33	9,3±0,23
	7	102,0±1,87	7,6±0,31	10,0±0,57
Група IV, 250 мг/кг	1	104,3±4,60	6,4±0,35	9,9±0,04
	3	102,0±4,42*	6,4±0,39***	10,2±0,15
	7	104,3±2,16**	6,2±0,07	11,4±0,29
Група V, 500 мг/кг	1	100,0±1,87	6,4±0,07*	11,4±0,53
	3	98,3±2,68	6,0±0,11	10,6±0,26
	7	103,0±2,83	5,9±0,07	11,5±0,27*

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Виявлені відхилення не є тенденційними чи закономірними та не впливають на результати. Тому зміни в гематологічних показниках крові телиць дослідних

груп, не можна вважати клінічно значущими, оскільки усі отримані значення перебувають у межах фізіологічної норми.

Результати біохімічних досліджень сироваток крові тварин за умов внутрішньоматкового застосування різних доз препарату «Йодозол» наведено у таблиці 14.

Встановлено, що відхилення окремих біохімічних показників крові телиць різних дослідних груп від показників контрольної групи є статистично вірогідними. Проте, як і у випадку з гематологічними показниками, закономірної тенденції динаміки показників під впливом підвищених доз препарату не спостерігається. Статистично вірогідне зменшення вмісту загального білку і активності лужної фосфатази, як і збільшення активності ферментів (АсАТ, АлАТ), а також концентрації сечовини і креатиніну у сироватці крові відмічається у телиць різних дослідних груп і у різний період відбору крові не мають групової чи часової прив'язі. До того ж, не залежно від введеної дози, значення досліджуваних показників залишаються у межах фізіологічної норми.

Таблиця 14

Біохімічні показники крові телиць за умов застосування препарату «Йодозол» у підвищених дозах, $M \pm m$, $n=3$

Групи тварин, доза препарату	Доба	Загальний білок, г/л	АсАТ, мккат/л	АлАТ, мккат/л	ЛФ, од/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л
Група I (контроль), 0 мг/кг	1	77,1±1,83	2,2±0,19	0,8±0,07	30,3±0,41	3,9±1,2	95,0±3,08
	2	79,1±2,5	1,4±0,26	1,3±0,14	22,7±1,08	4,3±0,44	88,0±0,71
	3	82,1±1,45	1,9±0,07	1,8±0,07	22,3±1,78	4,0±1,3	107,3±4,55
Група II, 50 мг/кг	1	87,4±1,77*	2,4±0,19	1,6±0,07***	30,0±0,71	4,1±0,11	91,7±1,08
	2	87,8±2,26	2,6±0,35*	1,0±0,12	31,0±1,23	4,9±0,11	105,0±5,1*
	3	70,9±0,37**	2,3±0,14	1,6±0,22	20,0±0,71	4,0±0,08	120,3±4,6
Група III, 100 мг/кг	1	69,9±0,25*	2,1±0,15	1,6±0,22*	19,0±0,71***	4,6±0,35	103,7±2,94
	2	67,1±1,31**	2,1±0,15	1,3±0,33	22,0±0,71	3,9±0,07	107,0±2,83**
	3	60,5±0,26	1,8±0,07	1,0±0,12**	21,0±0,71	3,87±0,11	117,7±5,49
Група IV, 250 мг/кг	1	62,4±2,06**	1,7±0,15	1,3±0,25	21,7±1,47**	4,0±0,07	128,7±1,08***
	2	69,5±0,72*	2,0±0,11	1,2±0,07	34,0±2,55**	4,8±0,07	130,3±1,47***
	3	64,1±1,98***	2,03±0,16	1,5±0,27	36,7±4,71*	5,6±0,39*	110,3±6,01
Група V, 500 мг/кг	1	70,7±0,44*	2,8±0,04*	1,8±0,04***	29,3±1,47	5,6±0,32**	109,0±0,71**
	2	61,3±0,62**	2,3±0,35	1,4±0,07	23,7±1,63	5,0±0,60	100,3±2,27**
	3	60,7±0,37***	2,9±0,08**	1,9±0,04	33,7±3,34*	6,23±1,15***	131,7±2,27**

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Надалі у всіх піддослідних тварин, що піддавалися впливу різних доз препарату «Йодозол», вік першого їхнього отелення становив, міс.: у I групі – 33,0±1,87; II – 31,3±1,08; III – 29,2±0,71; IV – 31,7±1,08; V – 33,7±1,08, сервіс-період, діб – у I групі – 78,7±1,087; II – 78,7±2,27; III – 81,7±1,08; IV – 76,3±2,27; V – 81,0±0,71. Дані показники коливаються в межах фізіологічних норм.

Отже, новий розчин для внутрішньоматкового застосування «Йодозол», при трикратному внутрішньоматковому застосуванні великій рогатій худобі із

інтервалом 48 годин у дозах, що перевищують у 2-10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе толерантно. Надлишкова кількість діючих речовин не викликає суттєвих побічних ефектів при введенні в матку. Негативного впливу на загальний клінічний стан корів і змін морфо-функціонального стану їх організму не виявлено.

2. Застосування внутрішньоматкового препарату для терапії корів при післяродових ускладненнях

Дослідження проводили на коровах української чорно-рябої молочної породи віком 4–6 років, живою масою 490–500кг, продуктивністю 5000-6000 кг молока за лактацію, що належали ФГ “Мрія” Рівненського району Рівненської області.

Для вивчення терапевтичної ефективності «Йодозолу» було сформовано дослідну і контрольну групи по 10 тварин у яких діагностували післяродовий ендометрит.

Тваринам дослідної групи вводили піноутворюючий аерозольний препарат «Йодозол» дворазово із інтервалом 5 діб (1 балон 45,0 г містить діючі речовини: йод – 0,2 г, наповнювач - пропеллент – 53 мл), у комплексі з використанням «Утеродев», «Девівіт Комплекс» та «БТФ плюс». Препарат «Утеродев» вводили внутрішньом'язово у дозі 10 мл на тварину дворазово з інтервалом 24 години. «Девівіт Комплекс» застосовували одноразово внутрішньом'язово у такій дозі – 30 мл препарату одній тварині. «БТФ плюс» підшкірно у дозі 15 мл на одну тварину з інтервалом 24 години протягом 5 діб.

Коровам контрольної групи інтраутерально вводили супозиторії «Йодопен» по 1 супозиторії 1 раз на добу з інтервалом 24 години протягом 3 діб, разом із підшкірним одноразовим введенням «Окситоцин» у дозі 6 мл на тварину.

У корів хворих на гострий післяродовий ендометрит, до та після введення препаратів, асептично з яремної вени до вранішньої годівлі, відбирали кров для проведення загального аналізу. Кількість еритроцитів та лейкоцитів визначали шляхом прямого підрахунку у лічильній камері сітки Горяєва, гемоглобін – методом Салі.

При клінічному обстеженні піддослідних корів користувалися загально прийнятими методами: оцінювали загальний стан тварин, характер виділень з матки, вимірювали температуру тіла тварин. При ректальному дослідженні звертали увагу на форму та розмір матки, симетричність рогів, консистенцію та їх здатність до скорочення.

Терапевтичну та профілактичну дію препарату встановлювали за тривалістю сервіс-періоду та індексом осіменіння.

Статистичну обробку одержаних цифрових даних проводили за допомогою комп'ютерних програм. Різницю між двома величинами вважали вірогідною за *– $p \leq 0,05$; **– $p \leq 0,01$; ***– $p \leq 0,001$.

Фармакологічна дія препарату «Йодозол» обумовлюється з тривалим виділенням молекулярного йоду, що має сильний окислювальний ефект, впливає на обмін речовин, посилює дисиміляцію. Присутність органічних речовин

зменшує його бактерицидну дію. Піноутворююча основа забезпечує вплив активної речовини на всю внутрішню поверхню стінки матки та її роги.

Застосовують препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометриту, піометри, цервіциту, вагініту, затримки посліду), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки.

«Утеродев» містить діючу речовину: пропаранолол гідрохлорид – відноситься до групи речовин-бета-адреноблокаторів, дія яких полягає у блокуванні адренорецепторів, чутливих до ряду гормонів та медіаторів (адреналін, норадреналін), що проявляється підвищенням скоротливості міометрію та антистресовими властивостями.

Препарат можна призначати великій та дрібній рогатій худобі, свиням для стимуляції родової діяльності, атонії та гіпотонії матки, профілактики післяродових ускладнень (затримка посліду, синдром ММА, тощо), для комплексного лікування ендометритів та метритів, покращення заплідненості, отримання ембріонів у тварин-донорів.

«Девівіт Комплекс» – комплексний полівітамінний препарат, який застосовується для корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин. Вітаміни, які входять до складу препарату, беруть участь у біохімічних процесах в організмі в тварин (у формі ензимовітамінів, гормоновітамінів, антиоксидантів). Комплексний вплив діючих речовин препарату призводить до підвищення інтенсивності росту і розвитку тварин, резистентності та продуктивності через стимуляцію протікання обмінних процесів.

«БТФ плюс» – комплексний препарат, який застосовується для корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин та птиці. Бутафосфан – похідне фосфорної кислоти. Володіє тонізуючою дією, є адаптогеном та стимулятором обмінних процесів, підвищує резистентність організму до комплексу негативних факторів, сприяє росту та розвитку тварин. Наявність додаткового компоненту L-карнітину забезпечує активацію та регуляцію окисно-відновних процесів в організмі та обміну речовин, володіє анаболічною дією.

При клінічному дослідженні хворих тварин з післяродовим ендометритом спостерігали погіршення загального стану організму, зниження апетиту, підвищення температури тіла в межах від 40 до 41є С, прискорення частоти дихання до 53 рухів за хвилину і пульсу до 104 ударів за хвилину. Із зовнішніх статевих органів виділявся рідкий мутний ексудат сірого кольору, нерідко з домішками крові та іхорозним запахом. При ректальному дослідженні встановлювали збільшення об'єму матки, потовщення й дряблість рогів, іноді флюктуацію й болючість.

Важливим критерієм оцінки фізіологічного стану тварини були морфологічні показники крові корів до та після застосування препаратів, які наведені в таблиці 15.

Таблиця 15

Морфологічні показники крові корів до та після застосування препарату «Йодозол», $M \pm m$, $n=10$

Показники	Дослідна група корів	
	до введення препарату	після введення препарату
Еритроцити, Т/л	5,24±0,15	6,83±0,07*
Лейкоцити, Г/л	8,24±0,15	9,12±0,13*
Гемоглобін, г/л	97,18±0,99	104,4±0,3*

Примітка: * – $P \leq 0,05$ порівняно із показниками крові корів до застосування препарату.

У крові корів після застосування препарату «Йодозол» вміст еритроцитів підвищувався в 1,3 рази ($P \leq 0,05$), лейкоцитів і гемоглобіну – в 1,1 рази ($P \leq 0,05$), порівняно із аналогічними показниками до його введення, що вказує на стимулювання еритро- та лейкопоезу.

Комплексна терапія, в основі якої було внутрішньоматкове введення піноутворюючого аерозольного препарату «Йодозол» забезпечувало покращення клінічного стану корів дослідної групи уже через чотири доби після початку введення препарату. У корів контрольної групи, яким вводили супозиторії «Йодопен» та препарат «Окситоцин», покращення клінічного стану організму спостерігали лише на шосту добу. У тварин підвищилась активність, покращився апетит та поступово відновлювалась продуктивність. При ректальному дослідженні розміри матки зменшились, роги матки лише трохи звисали у черевну порожнину, діаметр рогів був в межах 3-4 см, матка ригідна. На четверту добу з початку введення препаратів виділення з матки стали прозорими та в'язкими, їх кількість зменшувалася у порівнянні з контрольними тваринами.

Отже, застосування аерозолу «Йодозол» в комплексі із препаратами «Утеродевом», «Девівіт Комплексом» та «БТФ плюс» забезпечувало видужання 90% корів впродовж 7 діб. У контрольній групі корів спостерігали видужання у 65% корів протягом 10 діб (табл. 16).

Таблиця 16

Ефективність лікування корів, хворих на ендометрит

Групи корів	Захворіло, корів	Видужало, корів	Термін одужання, діб
Дослідна	10	9	7
Контрольна	10	6	10

Про результативність лікувальної дії препаратів ми судили за тривалістю сервіс-періоду та індексом осіменіння корів. Отримані, в результаті досліджу, дані наведено в таблиці 17.

Встановлено, що у корів дослідної групи сервіс-період скоротився на 53,0±6,0 доби ($P \leq 0,05$), індекс осіменіння зменшився на 0,6 одиниці, порівняно до аналогічних показників корів контрольної групи.

Підсумовуючи результати дослідження, запропоновано схему лікування корів з післяродовим ендометритом, що включає дворазове із інтервалом 5 діб внутрішньоматкове введення аерозолу «Йодозол» (у дозі 1 балон

піноутворюючого аерозольного препарату) в комплексі з застосуванням ін'єкцій препаратів «Утеродевом» (у дозі 10 мл дворазово з інтервалом 24 години) «Девівіт Комплексу» (одноразово у дозі 30 мл препарату одній тварині) та «БТФ плюс» (у дозі 15 мл на одну тварину з інтервалом 24 години протягом 5 дів).

Таблиця 17

**Вплив препарату «Йодозол» на показники відтворної функції корів,
M±m, n=10**

Групи корів	Сервіс-період, дів	Індекс осіменіння
Дослідна	55,0±6,0*	1,2
Контрольна	108,0±6,0	1,8

Примітка: * – $P \leq 0,05$ порівняно до корів контрольної групи.

Отже, застосування аерозолу «Йодозол» в комплексі із препаратами «Утеродев», «Девівіт Комплекс» та «БТФ плюс» протягом 7 дів забезпечувало видужання 90% корів. У контрольній групі корів спостерігали видужання у 65% корів протягом 10 дів. Після видужання корів дослідної групи, сервіс-період скоротився на 53,0±6,0 доби ($P \leq 0,05$), індекс осіменіння зменшився на 0,6 одиниці, порівняно до аналогічних показників корів контрольної групи.

3. Ефективність застосування «Йодозолу» у комплексній терапії при лікуванні післяродових інфекцій у овець

Досліди проводились у міні-вівцефермі особистого селянського господарства Сістука В.П. с. Річиця Гощанського району Рівненської області на вівцях романовської породи віком 2 – 4 роки, живою масою 50 – 55 кг, які утримуються за стійлово-пасовищною системою, у яких діагностували клінічні форми післяродового вульвіту.

Для вивчення терапевтичної ефективності «Йодозолу» та «Целексибу» було відібрано 7 тварин, у яких діагностували післяродовий вульвіт. Тваринам вводили внутрішньоматково засіб «Йодозол» та ін'єкційно препарат «Целексіб». «Йодозол» попередньо перед введенням підігрівали до температури +35–40°C і ретельно збовтували. Препарат вводили двохразово внутрішньоматково в дозі 25 мл на тварину кожні 48 годин. Препарат «Целексіб» вводили дворазово внутрішньом'язово у дозі 1 мл на 50 кг маси тіла з інтервалом 48 годин. Паралельно для підтримки енергетичних ресурсів і фізіологічного напруження організму овець внутрішньовенно вводили «Декстродев 50» 100 мл на добу, поступово зі швидкістю біля 20-50 мл / хв, протягом 3 дів.

Препарат «Йодозол» містить йод і калію йодид. Дія лікарського засобу «Йодозол» обумовлюється з тривалим виділенням молекулярного йоду. Дає сильний окислювальний ефект, руйнує органічні речовини, частково окислюючи та замінюючи їх. Присутність органічних речовин зменшує його бактерицидну дію. Йодид калію сприяє розчиненню йоду і запобігає появі йодидної кислоти та її солей. Утворення піни надає можливість впливу активної речовини на всю

внутрішню поверхню стінки матки та її роги. Після нанесення на слизову оболонку статевих органів, діючі речовини незначно всмоктуються у системний кровоток. Йод виводиться з організму через нирки і в меншій мірі через шлунково-кишковий тракт, легені і шкіру.

«Целексиб» – нестероїдний протизапальний препарат з вираженою болезаспокійливою та жарознижуючою дією в якості діючої речовини целекоксиб. Целекоксиб є синтетичною сполукою з класу нестроїдних протизапальних речовин, що належать до інгібіторів циклооксигенази-2 (COX-2), які мають знеболюючі, жарознижуючі, протизапальні властивості. Механізм дії целекоксибу полягає у селективному інгібуванні COX-2 – ключового ферменту синтезу медіаторів запалення. Внаслідок високої селективності дії, целекоксиб не спричиняє побічних ефектів, що властиві іншим нестероїдним протизапальним препаратам (утворення виразок травного каналу, порушення ниркового кровотоку, геморагічні явища). «Целексиб» є безпечним у застосуванні, може використовуватися під час вагітності та в період лактації, оскільки доведено відсутність тератогенного ефекту. Діюча речовина препарату після ін'єкції швидко проникає у тканини, де знаходиться тривалий час.

Розчин для внутрішньовенного застосування «Декстродев 50» містить діючу речовину декстроза. Після внутрішньовенного введення гіпертонічного розчину декстрози підвищується осмолярність крові, стимулюються процеси обміну речовин, покращується детоксикаційна функція печінки, посилюється скоротлива функція міокарду, збільшується діурез. У процесі метаболізму декстрози у тканинах утворюється значна кількість енергії, яка необхідна для життєдіяльності організму. Лікарські засоби «Йодозол», «Целексиб» та «Декстродев 50» проходять передреєстраційні клінічні випробування.

При клінічному обстеженні піддослідних овець користувалися загальноприйнятими методами. Оцінювали загальний стан тварин, запальний набряк, больову реакцію, місцеве підвищення температури, порушення цілісності тканин і гематоми.

Морфологічні дослідження крові овець проводили до та після лікування. Кількість еритроцитів та лейкоцитів визначали в камері Горяєва, вміст гемоглобіну за допомогою гемометра. Дослідження крові також проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «PCE-170».

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятою біометричною методикою [8]. Різницю між двома середніми величинами вважали статистично вірогідною при * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

При зборі анамнезу встановлено, що травми м'яких тканин є наслідком важких і патологічних родів у овець з послідувачим інфікуванням патогенною мікрофлорою. Клінічні симптоми післяродового вульвіту характеризувалися запальним набряком, високою больовою реакцією, місцевим підвищенням температури, порушення цілісності тканин, гематомами, виділення.

Оцінка ефективності комплексної терапії післяродового вульвіту у овець показала, що лікування «Йодозолом» у короткі терміни усуває запальні симптоми (біль, інфільтрація, гіперемія, виділення). До переваг застосування внутрішньоматкового препарату слід віднести й зручну форму випуску - аерозоль

з катетером, який забезпечує рівномірне, повне і щадне зрошення вульви. Як наслідок уже на другу добу лікування загоюються мікротравми, тріщини, розриви слизової оболонки піхви та вульви та поліпшується загальний стан тварин.

Застосована нами схема комплексної терапії «Йодозол» з ін'єкціями нестероїдного препарату «Целексиб» та метаболічного засобу «Декстродев 50» дала швидке одужання, яке гематологічно характеризувалося збільшенням концентрації гемоглобіну у крові на 13,7%, зменшенням кількості еритроцитів у 1,5 та лейкоцитів у 2,2 рази, а отже, мало потужніший вплив на наслідки інфекції (табл. 18).

Таблиця 18

Вплив препарату «Йодозол» на клінічні показники крові у овець при післяродовому вульвіті, $M \pm m$, $n=7$

Показник	До лікування	Після лікування
Гемоглобін (НВ), г/л	99,4±0,37	113,0±1,67***
Еритроцити (RBS), т/л	13,7±0,99	9,3±0,14***
Тромбоцити (PLT), г/л	371,5±20,77	442,9±18,2**
Лейкоцити (WBS), г/л	19,0±0,29	8,7±0,23***
Лейкограма, %		
Базофіли	-	-
Еозинофіли	3,1±0,9	1,7±0,34
Юні нейтрофіли	-	-
Паличкоядерні нейтрофіли	1,9±0,37	1,0±0,24
Сегментоядерні нейтрофіли	46,0±1,2	47,6±0,66
Лімфоцити	45,7±1,5	47,4±0,57
Моноцити	3,7±0,31	3,6±0,88

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

«Целексиб» відноситься до класу нестероїдних протизапальних препаратів з антибактеріальною дією. Він ефективно вплинув на симптоми запалення, при цьому швидко усунув біль та запалення. Препарат чинить протинабрякову та знеболюючу дію.

Отже, місцевий внутрішньоматковий препарат «Йодозол», ін'єкційний нестероїдний лікарський засіб «Целексиб» мають широкий спектр антимікробної дії, вони є ефективними та безпечними при використанні. У комплексі препарати чинять протинабрякову та знеболюючу дію, а симптоматичне лікування розчином для внутрішньовенного застосування «Декстродев 50» є обов'язковим компонентом комплексної терапії та спрямоване на поповнення організму поживним матеріалом, а також сприяє знешкодженню та виведенню токсинів з організму.

Таким чином, ефективність лікування післяродового вульвіту у овець у першу чергу залежить від точності клінічної діагностики та встановлення причин їх виникнення, а також раціонального застосування лікарських засобів «Йодозол»,

«Целексиб» та «Декстродев 50». Комплексна терапія зменшує інтенсивність симптомів патологічного процесу, швидко нормалізує клінічні, гематологічні показники. Результати досліджень включено до реєстраційних досьє на розроблені препарати.

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Йодозол» не проявляє місцевоподразнюючої та алергізуючої дії у лабораторних тварин.
2. Препарат «Йодозол» відноситься до четвертого класу небезпеки (СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76).
3. Новий розчин для внутрішньоматкового застосування «Йодозол», при трикратному внутрішньоматковому застосуванні великій рогатій худобі із інтервалом 48 годин у дозах, що перевищують у 2-10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе толерантно. Надлишкова кількість діючих речовин не викликає суттєвих побічних ефектів при введенні в матку. Негативного впливу на загальний клінічний стан корів і змін морфо-функціонального стану їх організму не виявлено.
4. Застосування аерозолу «Йодозол» в комплексі із препаратами «Утеродев», «Девівіт Комплекс» та «БТФ плюс» протягом 7 діб забезпечувало видужання 90% корів. У контрольній групі корів спостерігали видужання у 65% корів протягом 10 діб. Після видужання корів дослідної групи, сервіс-період скоротився на $53,0 \pm 6,0$ доби ($P \leq 0,05$), індекс осіменіння зменшився на 0,6 одиниці, порівняно до аналогічних показників корів контрольної групи.
5. Препарат показав 100% ефективність лікування післяродового вульвіту у овець.
6. Рекомендовано препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, пірометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, спричинених чутливими до йоду мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Косенко М.В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.
2. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за редакцією І. Я. Коцюмбаса. – Львів : Тріада плюс, 2006. – 360 с.
3. Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм изготавливаемых в аптеках / М.И. Кулешова, Л.Н. Гусева, О.К. Сивицкая –М.: Медицина, 1989. – С. 223.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доповнення 1. – Харків : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
5. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доповнення 2. – Харків, 2008. – 620 с.
6. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: [Учебное пособие] / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К. : Вища школа, 1983. — 383 с.
7. Сачук Р.М. Дослідження толерантності аерозольного внутрішньоматкового аерозольного препарату “Цефтіозол” на великій рогатій худобі / Р.М. Сачук // Бюлетень “Ветеринарна біотехнологія”. – К., 2018. – Вип. 32 (2). – С. 479-486.
8. Kondrakin, I.P., Arhipov, A.V. & Levchenko V.I. (2004). *Metodu veterinarnoi klinicheskoi laboratornoi diagnostiki [Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics]*. Moskov: Kolos S [in Russian].
9. Zvereva, H.V., Chomin, S.P. & Oleskiv, V.N. (1989). *Metodika akucherskoi i ginekologicheskoi dispanserizacii korov i tolok [Methods of obstetrical and gynecological examination of cows and heifers]*. Lvov: Lvovskii zoovet inst. [in Ukrainian].
10. СОУ 85.2-37-736:2011 «Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності». – К. : Мінагрополітики України, 2011. – 16 с.
11. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности / ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. – [Введ. 1977-01-01; Изменен № 1; Переиздан 01.12.81]. – М.: Изд-во стандартов, 1982. – 6 с.

ДОДАТОК

Йодозол

(розчин для внутрішньоматкового застосування, аерозоль)

Листівка-вкладка

Опис

Спінена рідина світло-жовтого кольору, з характерним запахом йоду.

Склад

1 мл препарату містить діючу речовину:

йод – 5 мг;

калію йодид – 10 мг;

Допоміжні речовини: пропіленгліколь.

АТС vet класифікаційний код QG01AA07, гінекологічні антисептики та протимікробні засоби.

Фармакологічна дія

Йод є антисептиком. Дія препарату «Йодозол» обумовлюється з тривалим виділенням молекулярного йоду. Дає сильний окислювальний ефект, руйнує органічні речовини, частково окислюючи та замінюючи їх. Присутність органічних речовин зменшує його бактерицидну дію. Йодид калію сприяє розчиненню йоду і запобігає появі йодидної кислоти та її солей. Утворенням піни надає можливість впливу активної речовини на всю внутрішню поверхню стінки матки та її роги. Після нанесення на слизову оболонку статевих органів, діючі речовини незначно всмоктуються у системний кровоток. Йод виводиться з організму через нирки і в меншій мірі через шлунково-кишковий тракт, легені і шкіру.

Застосування

Застосовують препарат для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, пірометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, спричинених чутливими до йоду мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки.

Дозування

Перед застосуванням флакон добре збовтати. Провести санітарну обробку зовнішніх статевих органів і кореня хвоста. При необхідності звільнити порожнину матки від запального ексудату. Препарат застосовують внутрішньоматково за допомогою одноразового катетера. Катетер обережно вводять у порожнину матки з ректальною фіксацією її шийки. Після цього з'єднують катетер до попередньо підігрітого до температури тіла тварини та інтенсивно струшеного балону з препаратом і виплюють у порожнину матки вміст балону протягом 10-15 секунд. Застосовують одноразово після попереднього огляду та ректального масажу матки. При необхідності введення препарату повторюють двічі або тричі з інтервалом 2-5 діб. У випадку піометри можна застосовувати одноразово місткість двох балонів.

Протипоказання

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Не використовувати тваринам з порушеною цілісністю тканин матки та піхви (розриви, тощо) внаслідок підвищення внутрішньоматкового тиску. З обережністю використовувати одночасно з утеротонічними засобами. Не застосовувати під час вагітності. Після введення препарату не робити масаж матки.

Застереження

Продукцію тваринництва використовують без обмежень.

Форма випуску

Аерозольний балон ємкістю 53 мл з пластмасовим аплікатором, катетером та рукавицею одноразового використання.

Термін придатності: 2 роки.

Зберігання

Сухе, темне, недоступне для дітей місце при температурі від 5 °С до 20 °С.

Термін придатності – 2 роки.

Для застосування у ветеринарній медицині!

Власник реєстраційного посвідчення:

ПП “Біофарм”

22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт Літин,

вул. Б. Хмельницького, 37.

Тел./факс (04347) 2-21-44

Виробник готового продукту:

ТОВ “ДЕВІЕ”

22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт Літин, вул. Б. Хмельницького,

37.

Тел./факс (0362) 24-50-80

Увага!!!

Не розпилювати поблизу вогню. Не розбирати, не проколювати, не спалювати балон.