**АНОТАЦІЯ**

***Івашків Ю. А.* Токсикологічна оцінка та ефективність комплексного дезінфікуючого засобу –** Кваліфікаційна освітньо-наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії за напрямком підготовки 21 **– «**Ветеринарна медицина» за спеціальністю 211 – ветеринарна медицина. **–** Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок. **–** Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, 2021.

В дисертаційній роботі представлені експериментальні матеріали токсикологічної оцінки комплексного сухого дезінфікуючого засобу «Індез», на основі трийодметану, які теоретично обґрунтовують і практично підтверджують ефективність його використання у присутності тварин. Досліджено стабільність, токсичність, бактерицидні та фунгіцидні властивості, розроблено методику якісного ідентифікування і кількісного визначення трийодметану.

При дослідженні фармакологічної стабільності комплексного дезінфекційного засобу «Індез» встановлено, що засіб є достатньо стійким за умов зберігання за температури 6–21°C, при цьому, зберігає свою бактерицидну активність стосовно тест-культур *Е. соlі*, *S. aureus*, *B. subtilis* та *P. aeruginosa*  протягом 24 місяців.

В процесі токсикологічних досліджень визначено, що згідно СОУ 85.2–37–736:2011, за класом токсичності комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» при внутрішньо-шлунковому введенні належить до ІV класу – мало токсичні речовини, DL50 для щурів-самок – 1000,0 мг/кг м. т., для щурів-самців DL50 – 1033,0 мг/кг м.т., для білих мишей DL50 – 1149  мг/кг м. т.

При вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез», згідно розрахунків за Б.М. Штабським, LD50 становить 1019,45 мг/кг м. т. щурів. Коефіцієнт кумуляції – 5,4 одиниць, що вказує на слабо виражену кумулятивну дію.

За умов хронічного досліду, при довготривалому внутрішньо-шлунковому надходженні дезінфекційного засобу Індезу у білих щурів пригнічуються захисні сили організму, про що свідчить вірогідне зменшення кількості лейкоцитів на 39,6 % (р<0,05), збільшення кількості еритроцитів на 35,6 %, а також збільшення рівня гематокритної величини на 50 % та зменшення рівня гемоглобіну на 5,7 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Зафіксовано тенденцію до зниження АлАТ на 12,1 % та лужної фосфатази на 1,47%, з одночасним збільшенням активності АсАТ на 5,33 %, в порівняні з показниками тварин контрольної групи. Встановлено, тенденцію до збільшення коефіцієнтів маси печінки на 7,86 %, а також зменшення коефіцієнтів маси серця на 11,1%, селезінки на 16,4% та нирок на 7,75%, в порівнянні з даними показниками контрольної групи.

За багаторазового внутрішньо-шлункового введення біоциду «Індез» у білих мишей на 30-ту добу досліду встановлено вірогідне зростання тривалості медикаментозного сну на 22,6 %, (р<0,05), вірогідне зростання еритроцитарного індексу інтоксикації, відповідно, у 3,2 (р<0,05) та 4,3 рази (р<0,05), в порівнянні до показників у тварин контрольної групи. Встановлено підвищення активності ензимів АлАТ і АсАТ, відповідно, на 2,23 і 10,5 %, вмісту глюкози на 20% та вмісту сечовини на 13,5 %. Такі зміни, на нашу думку, вказують на порушення глікогенсинтезуючої функції печінки, підвищення інтенсивності окислення вуглеводів та початкові стадії розвитку деструктивних процесів в гепатоцитах печінки мишей.

Оцінюючи параметри токсичності, встановлено, що згідно класифікації за шкірно-резорбтивною токсичністю дезінфікуючий засіб «Індез» відноситься до IV класу засобів, токсичність яких не виражена. Індез не викликав ознак подразнення шкіри, не призводив до розвитку іритативних реакцій та контактного неалергічного дерматиту у лабораторних тварин. Не проявляв дермо-некротичної та подразнюючої дії на шкірі та слизовій оболонці ока у кроля. Відсутні сенсибілізуючі властивості. При інгаляційному потраплянні у верхні дихальні шляхи мурчаків, не викликав розвиток гіперчутливості сповільненого типу.

При гістологічному дослідженні і морфометричному аналізі встановлено, що дезінфікуючий засіб «Індез» призводить до появи атрофічних та дистрофічних змін структури дванадцятипалої кишки у щурів, зокрема, зниження секреції епітеліального шару. Достовірно змінювались розміри ворсинок: знижувалась їх довжина на 9 %, (p<0,01) та збільшувалась ширина на 29,4 % (p<0,01), а також збільшувались глибина та ширина крипт, відповідно, на 13,3 та 21,8 % (p<0,01), при цьому, поверхня всмоктування зменшувалась на 11,9 % (p<0,01).

Дезінфікуючий засіб «Індез» впливав на структуру кісток опорно-рухового апарату у щурів. Зафіксували позитивний вплив на метаболізм кісткової тканини стегнової кістки, а саме, встановлено збільшення міцності кістки при переломах під час згинання, зменшення деформації кістки під час еластичної деформації, що свідчить про збільшення її жорсткості та фактичного об’єму трабекулярної кістки, що, у в свою чергу, вказує на покращення фізіологічної функції опорно-рухового апарату в тварин.

Встановлено, що бактерицидна концентрація деззасобу «Індез» за експозиції 10 та 30 хвилин становила для грамнегативних мікроорганізмів, зокрема *E. coli* – 0,929 та 0,754 %, грампозитивних мікроорганізми *S. aureus* – 1,129 та 1,029 %, *S. Typhimurium* – 1,329 та 1, 285 %, вегетативних форм *B. subtilis* – 1,732 та 0,968 %, відповідно. Середній фенольний коефіцієнт Індезу для *Е. соІі* становив 15,666, для *S. aureus* –26,579.

Встановлено, що при експозиції 24 години і більше дезінфікуючий засіб проявляв бактерицидні властивості, стосовно тест-культур *E. сoli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*. Володів достатньо високою фунгіцидною дією стосовно грибів родів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Fusarium*, а також пролонгованою сорбційною та дезодоруючою дією. Проявив ефективне 90 % знезараження *E. сoli*, *S. аureus* та *S. Typhimurium,* нанесених на поверхні тест-об’єктів з деревини, кахелю та цегли.

При вивченні ефективності біоциду «Індез» у виробничих умовах при дезінфекції приміщення методом рівномірного посипання поверхні пташника з розрахунку 50–80 г/м2 в присутності курчат-бройлерів, рівень загальної бактеріальної забрудненості знизився в 4,35 рази, в тому числі санітарно показових мікроорганізмів (СПМ) у 4,03 рази, рівень коліформ бактерій зменшився у 1,68 рази, забрудненість повітря пташника аміаком знизилась на 48,0 %. Це підтвердило стабільні дезінфікуючі, сануючі, сорбуючі та дезодоруючі властивості Індезу в процесі використання його для дезінфекції тваринницьких приміщень в присутності птиці з підлоговим методом утримування на глибокій незмінній підстилці.

Комплексний деззасіб «Індез» ефективно проявляв бактерицидну дію, щодо *E. сoli* та *S. аureus* при дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування. Загальна бактеріальна забрудненість зменшилась на 95,1 %, знезараження від *E. сoli* та *S.аureus* було, відповідно на 58,7 та 74,1%, концентрація аміаку в повітрі знизилась на 58,4 % в порівнянні з початковими даними. Запропонований нами засіб був значно ефективніший та безпечніший від імпортного деззасобу «Сталосан Ф». Зокрема, за використання Індезу продуктивність зросла на 2,69 %, збереженість поголів’я була вищою на 4,0 %, а також створювалась можливість зменшення частота випадків захворювань шлунково-кишкового тракту на 3,6 % та респіраторних захворювань на 8,0 % у порівнянні з використанням біоциду «Сталосан Ф». Отримані результати підтверджують доцільність використання комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» в системі ветеринарно-санітарних заходів для дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування.

На основі проведених досліджень розроблені Технічні умови України ТУ У 20.2–35580267-004:2018. «Засіб сухий дезінфекційний «Індез».

Сформовано реєстраційне досьє та отримано реєстраційне посвідчення на засіб сухий дезінфікуючий: «Індез» № АВ - 08261-03-19 від 04.03.2019. Розробка впроваджена у практику ветеринарної медицини України. Налагоджене виробництво деззасобу «Індез» ТОВ «АБМ-ТРЕЙД» м. Луцьк, Волинська обл.

Результати досліджень упроваджені в освітній процес із вивчення студентами дисциплін «Ветеринарна фармакологія», «Клінічна ветеринарна фармакологія» та «Ветеринарна токсикологія» у ЗВО України та для слухачів факультету післядипломної освіти.

***Ключові слова:*** Індез, дезінфекція, бактерицидні властивості, ефективність, параметри токсичності, морфологічні, біохімічні, патоморфологічні, морфометричні та клінічні показники у щурів, мишей, кролів, мурчаків, птиці і поросят.

**ANNOTATION**

***Ivashkiv Y. A*.** **Toxicological Assessment and Effectiveness of a Complex Disinfectant** – Qualifying Educational and Scientific Work on the Rights of the Manuscript.

The thesis on obtaining an educational and scientific degree of the doctor of philosophy in the direction of training 21 – «Veterinary medicine» on a specialty 211 – veterinary medicine. – State Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives. – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnology Lviv, Lviv, 2021.

The thesis presents experimental materials of toxicological evaluation of complex dry disinfectant «Indez», based on triiodomethane, which theoretically substantiate and practically confirm its effective application in the presence of animals. Its stability, toxicity, bactericidal and fungicidal properties have been studied, a method of qualitative identification and quantitative determination of triiodomethane has been developed.

In the study of the pharmacological stability of the complex disinfectant “Indez” it was found that the product is quite stable under conditions of storage at temperature 6-21 ° C, while retaining its bactericidal activity against test cultures of *E. coli*, *S. аureus*, *B. subtilis* and *P. aeruginosa* for 24 months.

In the process of toxicological studies, it was found that according to SOU 85.2-37-736: 2011, according to the toxicity class complex disinfectant «Indez» for intragastric administration belongs to class IV – low toxicity, DL50 for female rats – 1000,0 mg / kg m. t., for male rats DL50 – 1033,0 mg / kg m. t., for white mice DL50 – 1149 mg / kg m. t.

When studying the cumulative properties of the disinfectant «Indez», according to calculations of B.M. Shtabskyy, the LD50 is 1019,45 mg / kg body weight of rats. The cumulation coefficient is 5,4 units, which indicates a weak cumulative effect.

Under the conditions of a chronic experiment, with long-term intragastric intake of «Indez» the body’s defenses strength of white rats was suppressed, as evidenced by a probable decrease in the number of leukocytes by 39,6% (p<0,05), an increase in the number of erythrocytes by 35,6 %, as well as an increase in the level of hematocrit by 50 % and a decrease in hemoglobin by 5,7 %, compared with animals in the control group. There was a tendency of ALT decrease by 12,1 % and alkaline phosphatase decrease by 1,47 %, at the same time, the activity of AST increased by 5,33 %, compared with animals in the control group. The tendency to increase the coefficients of liver by 7.86%, as well as a decrease in the coefficients of heart by 11.1%, spleen by 16.4% and kidneys by 7.75%, compared with the control group, was found.

Repeated intragastric administration of the disinfectant «Indez» to white mice on the 30th day of the experiment showed a probable increase in the duration of drug sleep by 22,6 % (p<0,05), a probable increase in the erythrocyte intoxication index, respectively, in 3,2 (p<0,05), and 4,3 times (p<0,05), compared with animals in the control group. The activity of ALT and AST enzymes was increased by 2,23 and 10,5 %, glucose level by 20% and urea level by 13,5%, respectively. The recorded changes indicate a violation of the glycogen-synthesizing function of the liver, an increase in the intensity of oxidation of carbohydrates and the initial stages of development of destructive processes in the hepatocytes of the liver of mice.

After assessing the toxicity parameters, it was found that according to the classification of skin-resorptive toxicity disinfectant «Indez» belongs to class IV remedies, the toxicity of which is not expressed. The product hadn’t caused the signs of skin irritation, hadn’t led to the development of irritant reactions and contact non-allergic dermatitis in laboratory animals. The product hadn’t shown dermo-necrotic and irritating effect on the skin and mucous membranes of the eye in rabbits. There weren’t sensitizing characteristics. When inhaled into the upper respiratory tract of cavies, it hadn’t caused the development of delayed-type hypersensitivity.

Histological examination and morphometric analysis revealed that the disinfectant «Indez» led to atrophic and dystrophic changes in the structure of the duodenum in rats, in particular, decreased secretion of the epithelial layer of the duodenum. The size of the villi significantly decreased, with a decrease in their length by 9 % (p<0,01) and an increase in width by 29,4 % (p<0,01), as well as an increase in the depth and width of the crypts, respectively, by 13,3 and 21,8 % (p<0,01), while the suction surface decreased by 11,9 % (p <0,01).

The disinfectant «Indez» affected the bone structure of the musculoskeletal system in rats, a positive effect on the metabolism of the bone tissue of the femur was recorded. Namely, an increase in bone strength during fractures while bending, a decrease in bone deformation during elastic deformation, which had indicated an increase in its stiffness and an increase in the actual volume of the trabecular bone, which, in turn, improved the physiological functions of the musculoskeletal system. in animals.

It was found that the bactericidal concentrations of disinfectant «Indez» at exposures of 10 and 30 minutes were for gram-negative microorganisms, in particular *E. coli* – 0,929 and 0,754%, gram-positive microorganisms *S. aureus* – 1,129 and 1.029%, *S. Typhimurium* – 1,329 and 1, 285 %, vegetative form of *B. subtilis* – 1,732 and 0,968%, respectively. The average phenolic coefficient of «Indez» for *E. coli* was 15,666 and for *S. aureus* was 26,579.

It was found that when exposed to 24 hours or more, the disinfectant showed bactericidal properties against test cultures of *E. coli*, *S. aureus* and *S. Typhimurium*. It had a fairly high fungicidal action against fungi of the genera *Aspergillus*, *Penicillium* and *Fusarium*, as well as prolonged sorption and deodorizing action. The product had demonstrated effective 100% disinfection from *E. coli*, *S. aureus* and *S. Typhimurium*, which were applied to the surface of test objects made of wood, tile and brick.

When studying the effectiveness of the disinfectant «Indez» in production conditions for the sanitation of the premises by even sprinkling of the surface of the poultry house, at the rate of 50-80 g / m2 in the presence of broiler chickens, the level of total bacterial contamination decreased by 4,35 times, including sanitary microorganisms (SPM) in 4,03 times, the level of coliform bacteria decreased by 1,68 times, air pollution of poultry with ammonia decreased by 48,0%. This confirmed the stable disinfecting, sanitizing, sorbent and deodorizing properties of «Indez» in the process of using it for the sanitation of livestock facilities in the presence of poultry, with the floor method of keeping on a deep unchanged underlay.

The complex disinfectant «Indez» showed effective bactericidal action against *E. coli* and *S. aureus* in the disinfection of piggeries in the presence of piglets of the rearing section. Total bacterial contamination decreased by 95.1%, disinfection from *E. coli* and *S. aureus* was 58,7 and 74,1%, respectively, and the concentration of ammonia in the air decreased by 58,4% compared to the initial data. Our proposed product was much more effective and safe than the imported «Stalosan F». In particular, with the use of Indez productivity increased by 2.69%, the preservation of livestock was higher by 4.0%, and also created the opportunity to reduce the incidence of gastrointestinal diseases by 3.6% and respiratory diseases by 8.0% in comparison with the use of the biocide "Stalosan F". The obtained results confirmed the expediency of using the complex disinfectant «Indez» in the system of veterinary and sanitary measures for disinfection of piggeries in the presence of piglets of the rearing section.

On the basis of the conducted researches the Technical conditions of Ukraine TU U 20.2–35580267-004: 2018. Dry disinfectant «Indez» were developed.

The registration dossier was formed and registration certificates for the dry disinfectant «Indez» № АВ - 08261-03-19 dated by 04.03.2019 were obtained. The product was implemented in practice of veterinary medicine of Ukraine in the established production of LLC «ABM-TRADE» Lutsk, Volyn region.

The results of the research are introduced into the educational process by students studying the disciplines "Veterinary Pharmacology", "Clinical Veterinary Pharmacology" and "Veterinary Toxicology" in institutions of higher education of Ukraine and for students of the Faculty of Postgraduate Education.

***Key words:*** Indez, disinfection, bactericidal properties, efficacy, toxicity parameters, morphological, biochemical, pathomorphological, morphometric and clinical parameters in rats, mice, rabbits, cavies, poultry and piglets.

**Список публікацій здобувача**

**Статті у наукових фахових виданнях України:**

1. Коцюмбас І. Я., Брезвин О. М., **Івашків Ю. А.**, Рудик Г. В., Васянович О. М. (2017). Токсикологічна оцінка мийно-дезінфікуючого засобу «Бійодцид». *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Вип. 18, № 2, 304‒309. (*Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті*).

2. Брезвин О. М., **Івашків Ю. А.**, Рудик Г. В., Курилас З. І. (2018). Токсикологічна оцінка мийно-дезінфікуючого засобу «Бійодцид». *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин.* Львів. Вип. 19, № 1, 147‒151. (*Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті*).

3. Коцюмбас І. Я., Брезвин О. М., **Івашків Ю. А.**, Рудик Г. В. (2018). Вивчення токсичності дезінфікуючого засобу на основі йодоформу *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин.* Львів. Вип. 19, № 2, 171–177. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

4. Коцюмбас І. Я., Брезвин О. М., **Івашків Ю. А.** (2019). Фунгіцидні властивості дезінфікуючого засобу на основі йодоформу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Вип. 20, № 1, 94–99. (*Здобувач брала участь у проведенні досліджень, інтерпритації отриманих результатів та написанні статті*).

5. Коцюмбас І. Я., Брезвин О. М., **Івашків Ю. А.**, Рудик Г. В., Музика Ю. В. (2020). Вивчення кумулятивних властивостей препарату «Індез» на лабораторних білих щурах. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Вип. 21, № 1, 98–104. (*Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті*).

6. Коцюмбас І. Я., Брезвин О. М., **Івашків Ю. А.**, Рудик Г. В. (2020). Ефективність застосування дезінфектанту «Індез» у виробничих умовах. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин.* Львів. Вип. 21, № 2, 64–70. *(Здобувач брала участь у проведенні виробничих досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

**Наукові видання інших держав:**

7. Muszynski Simowit, Dobrowolski Piotr, **Ivashkiv Yulia**, Rudyk Halina, Brezvyn Oksana, Kotsyumbas Ihor. (2019). Wpływ stosowania jodoforowo-krzemianowego preparatu dezynfekcyjno-absorbującego na wyniki testów czynnościowych wąt-roby, strukturę jelita cienkiego oraz parame-try kości szczura. *Medycyna Weterynaryjna*. Lublin. 75 (11), 699–704. (*Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті*).

8. Tomaszewska Ewa, **Ivashkiv Yulia**, Rudyk Halina, Brezvyn Oksana, Kotsyumbas Ihor, et al. (2019). Ocena bezpieczeństwa jodoforowego środka dezynfekującego na przewód pokarmowy i układ kostny zwierząt nieprzeżuwających. ISSN 1230-4743 *Pasze przemyslowe*. Poland, № 1, 25–28. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

**Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови:**

9. Огроднічий Р. М., **Івашків Ю. А.** Технічні умови України ТУ У 20.2–35580267-004:2018. Засіб сухий дезінфекційний «Індез». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 16.12.2016. (*Дисертантка брала участь у розробці методів контролю та оформленні технічних умов*).