

ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК
МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ

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

Кваліфікаційна освітньо-наукова
праця на правах рукопису

ІВАШКІВ ЮЛІЯ АНДРІЇВНА

УДК 619:616.98:615:614.48:614.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО
ДЕЗІНФІКУЮЧОГО ЗАСОБУ**

Галузь знань: 21 – ветеринарна медицина
Спеціальність: 211 – ветеринарна медицина

Подається на здобуття освітньо-наукового
ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання
на відповідне джерело _____ **Ю. А. Івашків**

Науковий керівник – **Коцюмбас Ігор Ярославович**, доктор ветеринарних наук,
професор, академік НААН, заслужений діяч науки і техніки України

Львів – 2021

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.Гжицького, 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 *E. coli*, *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 IV 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 дослідження, 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 % ($p < 0,05$), 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 порівнянні 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 дослідження встановлено вірогідне зростання тривалості медикаментозного сну на 22,6 %, ($p < 0,05$), вірогідне зростання еритроцитарного індексу інтоксикації, відповідно, у 3,2 ($p < 0,05$) та 4,3 рази ($p < 0,05$), 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

сенсibiliзуючі 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 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 *E. coli* 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. coli*, *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. coli*, *S. aureus* 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 колиформ 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. coli* та *S. aureus* при дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування. Загальна бактеріальна забрудненість зменшилась на 95,1 %, знезараження від *E. coli* та *S. aureus* 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. aureus*, *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, DL_{50} for female rats – 1000,0 mg / kg m. t., for male rats DL_{50} – 1033,0 mg / kg m. t., for white mice DL_{50} – 1149 mg / kg m. t.

When studying the cumulative properties of the disinfectant «Indez», according to calculations of B.M. Shtabsky, the LD_{50} 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» № AB - 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 wątroby, strukturę jelita cienkiego oraz parametry 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 przemysłowe*. Poland, № 1, 25–28. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови:

9. Огороднічий 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).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
СПИСОК ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ		11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		15
ВСТУП		16
РОЗДІЛ 1	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1	Тенденції поширення інфекційних хвороб, джерело та механізми передавання збудників інфекції	22
1.2	Методи дезінфекції та механізм дії дезінфікуючих засобів	34
1.3	Дезінфекція виробничих, тваринницьких і птахівничих приміщень	44
	Висновки з огляду літератури	50
РОЗДІЛ 2	ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1	Матеріали та методи досліджень	52
2.2-2.15	Доклінічні методи дослідження дезінфектанту «Індез»	56
2.16-2.17	Клінічні методи дослідження дезінфектанту «Індез»	67
РОЗДІЛ 3	РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1	Розробка методу визначення трийодметану в сухому комплексному дезінфекційному засобі «Індез»	70
3.2	Вивчення стабільності дезінфікуючого засобу «Індез»	74
3.3	Вивчення доклінічних властивостей сухого, комплексного дезінфектанту «Індез»	82
3.3.1	Вивчення гострої токсичності при введенні в шлунок білим щурам	82
3.3.2	Вивчення кумулятивних властивостей на білих щурах	85
3.3.2.1	Вивчення кумуляції Індезу на функції ШКТ у щурів	88
3.3.2.2	Вивчення кумуляції Індезу у щурів на кістковій тканині	98

3.3.3	Визначення гострої та хронічної токсичності при введенні в шлунок білим мишам	100
3.3.4	Вивчення місцево-подразнюючої дії на шкірі лабораторних тварин	106
3.3.5	Вивчення шкірно-резорбтивної дії на білих щурах	107
3.3.6	Вивчення місцево-подразнюючої дії на кон'юнктиву ока в кролів	107
3.3.7	Вивчення токсичності при інгаляції на мурчаках	109
3.3.8	Вивчення сенсibiliзуючої дії на мурчаках	109
3.4	Бактеріологічні дослідження дезінфікуючого засобу «Індез»	110
3.4.1	Визначення бактерицидного розведення	110
3.4.2	Визначення фенольного коефіцієнта	112
3.4.3	Дослідження антимікробної активності за умов використання різних тест-об'єктів	112
3.4.4	Вивчення фунгіцидної дії	113
3.5	Клінічні дослідження комплексного дезінфікуючого засобу «Індез»	114
3.5.1	Виробничі випробування ефективності у птахівничому господарстві	114
3.5.2	Вивчення ефективності дезінфікуючого засобу «Індез» у порівнянні з деззасобом «Сталосан Ф»	118
РОЗДІЛ 4	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	122
	ВИСНОВКИ	143
	ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	147
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	148
	ДОДАТКИ	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

BV/TV – об'єм трабекулярної кістки

DE – ефективна доза

DL₁₀₀ – доза від якої загинуло 100 % тварин

DL₅₀ – середньо смертельна доза

Tb.N – кількість трабекул в епіфізі

Tb.Th – товщина трабекулярної кістки

АлАТ – аланін-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.2.)

АПК – агропромисловий комплекс

АсАТ – аспартат-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.1.)

БК – бактерицидна концентрація

БР – бактерицидне розведення

ДНДКІ – Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок

ДПК – дванадцятипала кишка

ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації

ЗВО – заклади вищої освіти

ІЕКВМ – Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини

К_{кум} – коефіцієнт кумуляції

ЛФ – лужна фосфатаза

МПА – м'ясо-пептоний агар

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

ОР – основний раціон годівлі

ПАР – поверхнево-активні сполуки

РДЗ – робочий досліджуваний зразок

РСЗ – робочий стандартний зразок

СЗ – стандартний зразок

СК – сироватка крові

СПМ – санітарно-показові мікроорганізми

ТУ У – технічні умови України

ФК – фенольний коефіцієнт

ЧАС – четвертинні амонійні солі

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. На тваринництво в Україні покладена відповідальна місія, що полягає, у першу чергу, в забезпеченні населення повноцінним високоякісним білком тваринного походження. Сучасні технології тваринництва пов'язані, практично, з геометричним збільшенням кількості мікроорганізмів продовж виробничого циклу [1, 2, 3, 4, 5]. Незмінний, безконтрольний вплив протимікробно-вірусно-грибкових дезінфектантів викликає перевантаження неспецифічних і специфічних чинників захисту імунної системи тварин, підвищенню стійкості банальної патогенної мікрофлори, що в результаті проявляється зниженням продуктивності та вибраковуванням поголів'я [6, 7]. Ситуація ускладнюється при проникненні в стадо патогенних збудників інфекційних хвороб. Водночас, за лічені години поголів'я може інфікуватися, як повітряно-крапельним шляхом, так і через предмети догляду.

На думку зарубіжних і вітчизняних вчених [8, 9, 10, 11, 12], такій сфері інтенсивного виробництва як тваринницька галузь, в комплексі профілактичних заходів, поряд з використанням вакцин та хіміотерапевтичних засобів, важливе значення належить біозахисту. Дезінфекція це основний важіль для запобігання занесення та розповсюдження інфекційних хвороб та розриву епізоотичного ланцюга. Саме для проведення повноцінних ветеринарно-санітарних заходів, вагому роль відіграють хімічні речовини, які направлені на знешкодження збудників у навколишньому середовищі [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Над питаннями розробки і використання хімічних засобів для дезінфекції та їх ефективності працювало багато іноземних та вітчизняних вчених, а кожен із запропонованих ними дезінфікуючий засіб відрізнявся хімічною структурою, активністю проти різного виду мікроорганізмів і умовами, за яких вони проявляли максимальну дію [6, 11, 18, 21, 22, 23, 24, 25]. Проте, біоциди, які певний час застосовувались у тваринництві, втрачають свою актуальність через набуття до них резистентності, при цьому, вони можуть нести і екологічну небезпеку. Саме

тому, важливим завданням сьогодення є розробка нових дезінфікуючих засобів, які сприятимуть значному підвищенню економічної ефективності тваринницької галузі [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Створення нових ефективних дезінфікуючих засобів є однією з основних проблем дезінфекції і ця проблема не втрачає своєї актуальності в процесі її вирішення. Навіть при широкому асортименті біоцидів, які, в основному, відповідають сучасним вимогам, є необхідність розробки нових засобів. Це обумовлено постійним підвищенням вимог до їх властивостей, відкриттям нових ефективних хімічних речовин, створення нових композицій та змінами способів і умов їх застосування [32, 33, 34, 35, 36].

Обраний нами напрямок досліджень за темою дисертації пов'язаний з розробкою і токсикологічною оцінкою нового комплексного сухого дезінфікуючого засобу «Індез». Саме розробка схеми використання комплексного дезінфікуючого засобу може бути ще одним щаблем у вирішенні проблеми знешкодження патогенних збудників у тваринницьких приміщеннях, в присутності тварин та створить сприятливі санітарно-гігієнічні умови утримання тварин за рахунок зниження вмісту шкідливих компонентів у повітрі, зокрема, вуглекислого газу, сірководню та аміаку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок: (2014–2016 рр.) ДР № 0114U001925, «Розроблення методів контролю якості, безпечності, ефективності ветеринарних лікарських засобів, кормів і кормових добавок та методів контролю залишків діючих речовин ветеринарних препаратів у продуктах тваринного походження» та (2017 – 2019 рр.) ДР № 0117U000948, «Розроблення та впровадження системи контролювання безпечності ветеринарних засобів, кормів та кормових добавок».

Мета та завдання досліджень. Метою роботи було вивчити токсикологічну оцінку нового комплексного сухого дезінфікуючого засобу «Індез», розробити

схеми застосування у тваринництві та обґрунтувати ефективність його використання в присутності тварин. Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- вивчити стабільність;
- розробити метод визначення трийодметану в сухому деззасобі;
- дослідити антимікробну активність за умов використання різних тест-об'єктів;
- вивчити бактерицидну і фунгіцидну дії;
- встановити параметри гострої токсичності на білих щурах;
- дослідити кумулятивні властивості;
- вивчити кумулятивні властивості Індезу на кістковій тканині;
- вивчити параметри гострої та хронічної токсичності при введенні в шлунок білим мишам;
- визначити місцево-подразнюючу дію;
- дослідити морфологічні та біохімічні показники крові лабораторних тварин за умов введення Індезу;
- вивчити ефективність Індезу при вирощуванні бройлерів;
- вивчити ефективність Індезу в порівнянні з деззасобом «Сталосан Ф» при вирощуванні поросят;
- розробити нормативну документацію.

Об'єкт дослідження – стабільність, розробка методу контролю, токсикологічні дослідження комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» та його ефективність.

Предмет дослідження – Індез, дезінфекція, бактерицидні властивості, параметри токсичності, морфологічні, біохімічні, патоморфологічні, морфометричні та клінічні показники у щурів, мишей, кролів, мурчаків, курей і поросят.

Методи дослідження: токсикологічні параметри (гостра та хронічна токсичність, кумуляція); гематологічні (морфологічні, біохімічні показники крові);

патологоанатомічні (дослідження стану органів і тканин за впливу деззасобу); клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд); бактеріологічні (дослідження дії деззасобу на культури мікроорганізмів) гістологічні і морфометричні (стан шлунково-кишкового тракту та кісткової тканини за впливу дезінфектанту); статистичні (обробка результатів досліджень).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, експериментально, на лабораторних тваринах, всесторонньо вивчено токсикологічну характеристику нового сухого комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» на основі трийодметану (йодоформу), окису цинку, заліза (II) сірчаноокислого (залізного купоросу), сірчаноокислої міді, діоксиду кремнію, цеоліту, а також активних ефірних масел, комплексу ПАР і регуляторів рН, теоретично обґрунтовано і практично підтверджено його ефективність. Розроблено якісний і кількісний метод контролю. Досліджено стабільність, токсичність, кумулятивні властивості, бактерицидні та фунгіцидні властивості дезінфікуючого засобу «Індез». Експериментально вивчено на лабораторних щурах динаміку патологоанатомічних, морфометричних та гістологічних процесів у дванадцятипалій кишці та кістковій тканині за довготривалого внутрішньо-шлункового надходження дезінфікуючого засобу. На основі проведених досліджень розроблені схеми застосування Індезу у тваринництві в присутності тварин, матеріали досліджень увійшли в реєстраційне досьє на деззасіб та впроваджені у практику ветеринарної медицини.

Практичне значення одержаних результатів. Всестороння токсикологічна оцінка дала змогу ступенево розробити схеми застосування сухого комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» у тваринництві в присутності тварин. Розроблені та рекомендовані до впровадження способи дезінфекцій у приміщеннях для різного виду і віку курей та свиней.

Розроблені Технічні умови України ТУ У 20.2–35580267-004:2018. «Засіб сухий дезінфекційний «Індез».

Сформовано реєстраційне дос'є та отримано реєстраційне посвідчення на засіб сухий дезінфікуючий: «Індез» № АВ - 08261-03-19 від 04.03.2019. Розробка впроваджена у практику ветеринарної медицини України та налагоджене виробництво 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.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел за темою роботи, здійснювала підбір методів та методик, експериментальних та лабораторних досліджень, статистичну обробку й аналіз отриманих результатів. Інтерпретацію й узагальнення одержаних результатів, оформлення висновків дисертації, практичні рекомендації проведено під керівництвом наукового керівника.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати проведених досліджень доповідалися і отримали загальне наукове схвалення на щорічних наукових звітах і конференціях викладацького складу й аспірантів Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького (2017–2020 рр.); Міжнародній науково-практичній конференції «Інновації у ветеринарній медицині та аграрному виробництві» (м. Львів, 2017); VII і VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (м. Львів, 2017, 2019); XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини» (м. Львів, 2017); семінари на базі Української лабораторії якості і безпеки продукції АПК «Сучасний стан, перспективи та проблеми використання рециркуляційних систем в аквакультурі України», м. Чабани, вересень 2019 р.; XV Міжнародній конференції-виставці «Птахівництво - 2019»., 16-20 вересня 2019 р., м. Трускавець; XVI Міжнародній науковій конференції

студентів і аспірантів, присвяченій 75-річчю створення біологічного факультету ЛНУ ім. І. Франка та 90-річчю від дня народження проф. М.П. Деркача, 27-29 квітня 2020 р., м. Львів; V Міжнародній науково-практичній конференції викладачів і студентів «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи», Дніпровський державний аграрно-економічний університет, 6–7 травня 2020 р., м. Дніпро (Online); Міжнародній науково-практичній конференції «Фізіолого-біохімічні та технологічні аспекти тваринництва», присвяченій 100-річчю створення кафедри хімії та 90-річчю від дня народження д.б.н., професора, академіка УАН, Нью-Йоркської Академії Наук, Російської Академії Ветеринарних Наук Кононського О. І., що проходила на базі Білоцерківського НАУ 14-15 травня 2020 року, м. Біла Церква (Online).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з них – 6 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до складу Європейського Союзу, а також 1 технічні умови України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 184 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 39 таблицями та 19 рисунками і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, результатів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел літератури включає 315 найменувань, з яких 102 – з далекого зарубіжжя.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Тенденції поширення інфекційних хвороб, джерело та механізми передавання збудників інфекції

На сьогодні існує безліч причин і факторів, що викликають розповсюдження інфекційних хвороб тварин. Повинні бути сприятливі умови для розвитку і поширення патогенної інфекції. Загально відомо, що все починається з дії патогенного чинника інфекції, який сприяє розвитку інфекційного процесу в організмі, після чого потрапляє у довкілля і заражає інших. Шляхи зараження і перенесення інфекції, зазвичай, відбуваються від хворої тварини, яка є активною ланкою всього епізоотичного розвитку. Основою інфекційного процесу є наявний біологічний паразитизм — зв'язок збудника інфекції з організмом хазяїна. Не менш важливу роль у поширенні будь-якої інфекції відіграє економічний і соціальний чинник. Тому, цим двом процесам характерно, що вони здійснюються під впливом природних та соціально-економічних чинників [31, 32, 33, 35, 36, 37].

Існування інфекції та зберігання патогенних мікробів, як біологічних видів, забезпечує нерозривний ланцюг епізоотичного процесу [20, 32, 38, 39, 40, 41, 42]. У процесі свого розвитку патогенні мікроорганізми адаптувалися до зовнішніх умов та до паразитування в організмі тварин та людей. При цьому постійно мігруючи з одного організму в інший. Але стає зрозуміло, якщо порушити безперервний ланцюг передавання інфекції, то епізоотичний процес неможливий. Патогенез, механізм виникнення інфекційних хвороб є різним [20, 38, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]. Ми не завжди можемо бути свідками передавання збудника чи безпосередньо інфекції. Процес передачі і розповсюдження збудника може тривати від декількох годин, днів, до місяців чи навіть років (сибірка). Але все ж таки, будь-який епізод інфекційної хвороби є осередком постійного епізоотичного розвитку.

Основою будь-якого епізоотичного процесу, що показує його суть і характеризує його перебіг є його безперервність. Для нерозривності цього процесу існують ряд факторів, основну роль в цьому відіграє патогенна мікрофлора. Для забезпечення повноцінного перебігу епізоотичного процесу необхідна послідовність трьох постійних факторів: джерела збудника інфекції, механізму передачі збудника і схильних до захворювання тварин та людей [20, 38, 52, 53, 54, 55]. Все це разом формує епізоотичний ланцюг, що потребує взаємного зв'язку, змінюючись під впливом довкілля та температурних показників.

Для виникнення розвитку епізоотичного процесу необхідна не тільки звичайна послідовність явищ, а й причина виникнення та внутрішній контакт та закономірність між його ланками. Початковим етапом, причиною, епізоотичного процесу є джерело збудника інфекції; наступним — механізм передачі збудника інфекції; третім заключним етапом — чутливий об'єкт (організм) [20, 38, 50, 51,].

Епізоотичний ланцюг це послідовність передачі інфекції від джерела до чутливого організму. Найбільш характерне розповсюдження інфекції є векторне поширення, пряме передавання патогенів через сапрофітну фазу.

Поняття векторного поширення є найбільш характерним для трансмісивних інфекцій, що передаються членистоногими через кров (протозойні, арбовірусні інфекції), а також безпосередньо з укусами хворих тварин, збудник яких локалізується в центральній нервовій системі (сказ) [20, 38, 56, 57, 58, 59, 60].

Існують різні шляхи передачі збудника інфекції, одним з яких є пряме передавання (горизонтальне і вертикальне) до якого належить внутрішньоутробне зараження в ранньому постнатальному періоді, що часто можна спостерігати при трансмісивному гастроентериті свиней, тощо.

Також можливе передавання збудника через сапрофітну фазу, яке є характерне для сапронозів та кормових токсикоінфекцій. В такому випадку, патоген спочатку інтенсивно розмножується та нагромаджується в неживих резервуарах (продуктах тваринництва), а вже після контакту з живим об'єктом спричиняє зараження [20, 24, 38, 61, 62, 63, 64].

Яким би не був епізоотичний ланцюг зараження, шляхи передавання відбуваються у три різні способи: живі переносники; зараженні організми (тварини); субстрати сапрофітів (абіотичні фактори) [20, 38, 52, 55].

Найпростішим осередком епізоотичного процесу, який включає джерело інфекції є наявний механізм передачі та чутливий живий організм. Зазвичай, у реальному часі ці інфекційні стани, які є пов'язані зараженням, фактично відтворюють чергові випадки інфекції [20, 38, 52, 65, 66, 67, 68].

Джерело зараження являє собою багатовекторне поняття, це може бути живий чи неживий об'єкт, або речовини, які містять збудника та зумовлюють можливість його передачі до чутливого організму. Для патогенних мікроорганізмів та вірусів живий організм є зручним субстратом їхнього перебування [20, 38, 55, 69, 70, 71, 72]. Збудник інфекції, створює сприятливі умови для свого розмноження, нагромадження та прояву патогенної дії. Тривалість життя такої флори в організмі чутливих тварин залежить від багатьох чинників: по-перше від біологічних властивостей збудника, по-друге від опірності організму та особливостей перебігу захворювання [20, 38, 55].

Важливу роль у поширенні інфекції відіграють зовнішні умови й об'єкти абіотичної природи, куди патогенні збудники потрапляють з виділеннями від заражених тварин. Проте, такі умови не є чутливим середовищем для їх життєдіяльності та розмноження, але вони грають роль проміжних в передаванні збудника інфекції.

На сьогоднішній день, інфекціоністи поділяють інфекційні хвороби за джерелами збудника на: антропонози (людина), зоонози (тварина) та сапронози (абіотичні чинники довкілля) [20, 38, 52, 55].

Сапронози — це своєрідна група, яка об'єднує інфекції та мікози, викликані патогенними сапрофітами, збудники яких не є класичними паразитами, а ведуть характерний, властивий їм спосіб життя [38, 55].

Дослідниками встановлено той факт, що в природі здатна існувати група мікроорганізмів, котрим для комфортного співіснування та розмноження не завжди

необхідний хазяїн. Це досить колосальна та багатогранна група мікробів, збудники захворювань яких є: клостридії, псевдомонади, лістерії тощо. Їм характерний ряд особливостей, які відносять їх до групової мікрофлори — здатність рости і розмножуватись при низьких температурах, метаболічна пластичність, ріст у трофічно збіднілих, мінеральних середовищах при цьому зберігаючи свої вірулентні властивості. Для цієї популяції мікроорганізмів характерними є абіотичні фактори життя. До групи сапронозів належать захворювання, збудники яких володіють випадковими зв'язками з чутливим макроорганізмом, однак не є характерними для живого організму як біологічного виду. Вони включають велику кількість інфекційних захворювань, яким притаманна відмінність за епізоотологічним стереотипом, етіологією та патогенезом. До таких відноситься: сибірка, ботулізм, бластомікоз, гістоплазмоз, ранові клостридіози, меліоїдоз, сап та більшість харчових токсикоінфекцій. Зазвичай, збудники сапронозів володіють поліпатогенністю, що обумовлено відсутністю взаємного пристосування патогенів цього типу і чутливих тварин [20, 38, 55, 73, 74, 75].

Можлива значна поширеність при сапронозах, однак для неї характерна періодичність, природна вогнищевість та ензоотичність. Цим захворюванням характерно, що патогени існують, нагромаджуються та мають можливість змінювати свою структуру, заражаючи тварин [38, 55, 76, 77, 78].

Зрозуміло, що у навколишніх умовах, поза організмом хазяїна, збудники інфекцій не здатні розмножуватися (віруси, хламідії, мікоплазми, деякі бактерії), їм для цього необхідне середовище (резервуар). Найсприятливішим джерелом для поширення інфекцій є клінічно хворі організми, тварини та люди [20, 38, 79, 80]. Такі організми служать джерелом, виділяючи у навколишнє середовище збудників з виділеннями (калом, сечею, кров'ю, мокротинням тощо). Характерно, що від перебігу різних захворювань та особливостей патогенезу залежить інтенсивність виділення збудників. Так, за умов гострого перебігу захворювання, коли хвороба розвивається за типом віремії або септицемії, патоген розмножується і виділяється дуже інтенсивно різними шляхами. На сьогоднішній

день, нам відомо безліч таких інфекційних захворювань, спричинених вірусами ящуру, сказу, віспи, та ін. і не менша кількість захворювань, які викликаються бактеріями пастерельозу, бруцельозу, туберкульозу тощо [20, 38, 55, 81, 82, 83].

Проте є ряд хвороб, при яких патоген, вибірково локалізується у відповідних органах. У випадках хронічного перебігу захворювання, виділення при цьому менш інтенсивні, однак можуть бути тривалішими. Досить часто цей процес загострюється та обмежується кількома шляхами виділення збудника.

Так, за умов туберкульозу, виділення патогенних бактерій здійснюється зі слиною та молоком; при сапі — з виділеннями із носа та зі шкірних ран; при кампілобактеріозі — з виділеннями зі статевих органів [20, 38, 84, 85].

Існують захворювання, при яких збудник виділяється лише одним шляхом, для прикладу сказ, коли вірус виділяється тільки слиною.

У сучасному світі, доволі гостро, стоїть питання поширення хвороб в дикій природі. Якщо сільськогосподарських тварин можна якось контролювати, то розповсюдження інфекції дикими тваринами неможливо тримати під контролем. На сьогодні, відомо про випадки розповсюдження дикими жуйними збудників ящуру та чуми ВРХ; сказу та чуми м'ясоїдних (лисиці, вовки); бруцельозу (дикі свині). Окремою загрозою інфекції для сільськогосподарських тварин можуть бути хворі люди (наприклад, при туберкульозі) [20, 38, 55, 86, 87, 88, 89].

Для кожного захворювання є свої небезпечні етапи розвитку та поширення. Період розмноження, накопичення та виділення збудника у навколишнє середовище найінтенсивніше відбувається в продромальний період. Являючись головним збудником інфекції заражена тварина являє собою серйозну загрозу. Для ряду інших інфекційних захворювань (сказ, ящур тощо) характерним є те, що виділення патогенів інфекції можна спостерігати в інкубаційній стадії [20, 38, 55].

Небезпека інфекцій полягає в тому, що багато тварин, можуть бути хворими та не проявляти ніяких клінічних симптомів, клінічний перебіг захворювання може бути не чіткий (атиповий перебіг), або протікати безсимптомно, тобто без виражених клінічних ознак захворювання. Тому, дуже важливо простежити та

відділити хворих тварин, збудниконосіїв з безсимптомним перебігом захворювання, які є небезпечними. Вчасно не ізольовані тварини надалі, сприяють розповсюдженню патогенів хвороб. Є безліч інфекційних захворювань, які можуть протікати без характерних симптомів, до них можна віднести: інфекційну анемію коней, туберкульоз, бруцельоз, та ін. Епізоотологічна особливість цих інфекційних захворювань, в тому, що кількість тварин, які приховано (латентно) перехворіли, достатньо перевищує кількість помітно хворих [20, 38, 55, 90, 91, 92].

Джерелом інфекції служать, як хворі тварини, так і перехворівші, тобто всі організми в яких розмножується інфекція і виділяється в зовнішнє середовище. Тварини, котрі перехворіли та далі залишаються розносниками інфекції називаються реконвалесцентами. Щоб визначити носійство, потрібно провести мікробіологічні або вірусологічні дослідження та визначити чи цей процес є короткотривалий чи хронічний [20, 38, 53, 55, 93, 98].

Для прикладу, при сальмонельозі чи пастерельозі тварин носійство може тривати короткочасно, а може бути на протязі кількох тижнів або місяців. Вірусоносійство у свиней при хворобі Ауескі, може тривати протягом усього життя, тоді як при бруцельозі ВРХ в організмі тварин вірус залишається живим та виділяється з молоком впродовж 5 – 6 років [20, 38, 97, 98].

Що стосується бактеріальних захворювань, то мікробоносійство не має характерного обмеження лише тваринами-реконвалесцентами. Заразними можуть бути як хворі тварини, так і здорові, котрі контактували із ними. Тому, бактеріальні захворювання є небезпечними, так як часто хворі тварини є першоджерелом розповсюдження патогенів захворювань у благополучні сільськогосподарські господарства [38, 53, 55]. В літературі існують дані про можливість випадків непередбачуваного виникнення інфекційних захворювань, так званого, розвитку ендогенної інфекції у клінічно здорових мікробоносіїв, при зниженні опірності організму. Доволі часто, мікробоносійство у тварин відмічається при таких інфекціях як: колієнтеротоксемія, пастерельоз, сальмонельоз тощо [20, 38, 55, 93, 94, 95].

Існує цілий ряд захворювань до яких чутливі не тільки видові сільськогосподарські тварини, але й птиця та людина. У природі існують резервуари збудників інфекцій, так звані представники тваринного світу. Вони є господарі, тих чи інших патогенних мікроорганізмів та забезпечують їх життєдіяльність. [20, 38, 55].

Отже, хотілося б зробити заключення, що резервуар збудника інфекції це ніщо інше, як сукупність умов, які складають природне середовище перебування патогена. Цим резервуаром можуть бути, як тварини, так і рослини, корми, ґрунт та повітря, які безпосередньо забезпечують самопідтримку його популяції.

Для інфекції існує ще одне поняття як ампліфікатор, що являє собою той самий резервуар. Основне призначення ампліфікатора — інтенсивне нагромадження, зберігання та трансформація збудника, який має можливість масового зараження сприйнятливого живого організму. Наприклад, при лептоспірозі, щурі є не тільки переносниками лептоспір, але у їхньому організмі патоген активно накопичується та виділяється у навколишнє середовище [96, 97, 98, 99, 100].

Але стає зрозумілим, що для повноцінного розмноження інфекції, їм необхідні умови, а саме резервуар. Таким резервуаром може служити сукупність живих, існуючих організмів, корми, ґрунт, вода, які автоматично відносяться і до різновиду ампліфікаторів при сапронозах. Поняття про так званий, «резервуар» та «джерело» збудника інфекції є цілком різними поняттями. Оскільки, будь-який живий організм, перш за все, може являти собою джерело збудника, проте резервуаром інфекції є тільки їхня сукупність.

Звідси випливає, що початковим елементом, який сприяє виникненню й поширенню інфекційної хвороби та розвитку епізоотичного процесу є так зване, джерело збудника інфекції. Одним із головних протиепізоотичних заходів є вчасне розпізнавання та відокремлення можливого джерела патологічного збудника інфекції [101, 102, 103, 104, 105].

Важливим зв'язувальним осередком епізоотичного процесу є можливий механізм передачі патогену, наявність джерела інфекції та сприйнятливого організму, що свідчить про його захист та збереження у довкіллі. Закономірно, що за кожної інфекційної хвороби, характерним є те, що розміщення патогенного збудника в організмі тварин, шляхи його виділення та механізм передачі є специфічним та обумовленим процесом. Саме тому, за таких умов, набувають свого розповсюдження інфекційні хвороби [20, 38 55, 106, 107, 108].

Основна пристосувальна властивість, кожного виду патогенного мікроорганізму, забезпечується механізмом передачі інфекції, можливими шляхами проникнення збудника від джерела до сприйнятливого організму. Все це, надалі, призводить до нових випадків зараження тварин та до безперервності епізоотичного процесу [20, 38, 53, 55]. Відомо, що патогенні збудники хвороб знаходять в організмі чутливої тварини всі можливі умови для своєї повноцінної життєдіяльності. Для забезпечення повноцінного епізоотичного циклу, патогенам необхідно постійно змінювати «господаря». Тому що, в процесі розвитку інфекційного процесу, організм хворої тварини здійснює перебудову імунної системи, що надалі створює для патогенних мікроорганізмів несприятливі умови розвитку та існування [20, 38, 53, 55, 105].

В літературі, вченими описуються повільні бактеріальні інфекції, які виникають за умов, так званого, нестерильного імунітету, або інших дефектів імунітету та зниження імунобіологічних сил організму. Так, А. І. Кузін (1984) згадує про такі явища при туберкульозі у великої рогатої худоби та називає це «латентним мікробізмом». Основною причиною латентного мікробізму може бути зараження тварин різними видами атипичних мікобактерій. В цій формі, мікобактерії здатні тривалий час залишатись в інфікованому організмі і при певних умовах реверсувати у початковий бактеріальний стан з відновленням вірулентності. Явища латенції описують ще при бруцельозі, лептоспірозі, хламідіозах тощо. [106, 107, 108, 109].

На сьогодні відомо, що в передачі збудника інфекції існують три основні фази:

- перша фаза — виділення патогену з організму хворої тварини у зовнішнє середовище;
- друга фаза — збереження патогену у зовнішньому середовищі за сприятливих умов;
- третя фаза — включає в себе проникнення патогену в організм чутливої, сприйнятливої тварини.

В більшості інфекційних захворювань, механізм передачі збудника (патогену) включає в себе саме ці три фази. Однак, для кожної хвороби цей механізм є дещо своєрідним, бо зумовлений проникненням у новий організм, так званими, воротами інфекції [20, 38, 53, 55, 57, 104, 105].

Мікроорганізми, котрі паразитують і ведуть свій спосіб життя в одній тканині чи органі називаються монотропними. Це збудник паратуберкульозу, що локалізується у підслизовій оболонці кишок. Проте, існують і такі збудники, які живуть та розмножуються у всіх органах та тканинах, це політропи та антропи (ящур, чума свиней, туберкульоз тощо) [20, 38, 52, 53, 55, 109].

Зрозумілим залишається той факт, що локалізація патогенного збудника в організмі не має істотного значення при здійсненні заходів боротьби з інфекційними хворобами. Неабияке значення має тільки та локалізація, за якої стає можлива передача збудника та його розповсюдження від ураженої тварини до клінічно здорової. Для прикладу, за умов ящуру первинна локалізація вірусу відбувається в афтах слизової оболонки ротової порожнини, це у свою чергу, зумовлює швидке поширення хвороби. Проте, подальша вторинна локалізація вірусу в слизовій оболонці стравоходу не має жодного значення у поширенні та підтриманні епізоотичного процесу [20, 38, 110, 111, 112].

За лістеріозу у кишківнику, молочній залозі, статевих органах, велике значення має первинна локалізація збудника, адже, вона передбачає умови виділення з організму патогену, що спричинює зараження здорових тварин. Варто

зазначити, що для нервової форми перебігу захворювання характерно є те, що у головному мозку утворюється перепона для подальшого поширення збудника інфекції [20, 38, 52, 53, 55, 113].

Враховуючи велику кількість патогенних мікроорганізмів, їх різноманітні біологічні властивості, умови навколишнього середовища, умови передавання та розповсюдження інфекційної хвороби в епізоотичному процесі виділяють чотири типи механізму передачі збудника інфекції: повітряно-крапельний, фекально-оральний, контактний та трансмісивний [20, 38, 45, 53, 55, 114].

Особливе значення у розповсюдженні ряду інфекційних хвороб, належить трансмісивному шляху передачі збудника інфекції кровосисними комахами (мухи, гедзі, москити й т.д.). Також відомо, що зберігаючи патогенного збудника інфекції на своїй поверхні тіла, його механічно можуть переносити гризуни, кліщі та блохи. Перебуваючи в організмі останніх, за сприятливих умов, патоген може нагромаджуватись та розмножуватись. Найбільш поширеними хворобами, збудники яких передаються трансмісивним шляхом є: африканська чума коней, інфекційна анемія коней, туляремія, західний американський та венесуельський енцефаломієліт коней, японський енцефаліт коней тощо. [53, 55, 80, 96, 113].

Механізм передачі інфекції з організму хворої тварини чи людини є тісно пов'язаний з фізіологічними та патологічними процесами: диханням, слиновиділенням, дефекацією, сечовиділенням, витіканням з носової порожнини, блюванням, діареєю, абортom тощо. Проте, є вид інфекцій, а саме трансмісивні, при яких гематофаги (гедзі, комарі, кліщі та інші), доволі часто, можуть бути переносниками деяких патогенних агентів, оскільки, виведення збудника із хворого організму відбувається через уражену кров [20, 38, 52, 53, 55, 109, 110, 111, 112].

Проникнення патогенного мікроорганізму у чутливий організм може мати два основні шляхи: проникненням мікробів у порожнину організму безпосередньо через органи, які контактують із зовнішнім середовищем та занесенням мікробів в

організм тварин через слизові оболонки та шкіру, в результаті порушення їх цілісності [20, 38, 52, 53, 55, 109,].

При інфекційних хворобах тварин можливі усі способи передавання патогенних мікроорганізмів. В деяких випадках, передавання збудника обмежене і відбувається за прямого контакту здорової тварини із хворою. Для прикладу, таким зараженням є сказ, через те, що вірус знаходиться в слині та швидко руйнується у зовнішньому середовищі, збудник цього захворювання передається тільки під час укусів, або потрапляючи зі слиною в рану [110, 112, 113, 114, 115].

Випадки складного зараження збудниками інфекції, відбуваються за рахунок живих переносників, таких як: щурі, комахи та кліщі. В організмі цих тварин та комах збудник перебуває впродовж короткого часу, тому вони стають проміжними резервуарами у перенесенні інфекції (наприклад, емфізематозний карбункул чи сибірка) [38, 52, 53, 116, 117].

Існує ще один поширений спосіб передачі та поширення інфекції – це контакт з об'єктами у навколишньому середовищі, на яких залишилися виділення від хворих тварин [20, 38, 118, 119, 120].

Ряд публікацій вчених вказують, що слизові оболонки очей, шкіра, а також дихальна, сечостатева та травна система є воротами для проникнення в організм інфекції. Збудник може передаватися при непрямому контакті, через виділення від хворих тварин і мікробоносіїв (наприклад, трихофітія, мікроспорія), предмети догляду, приміщення, тару. У передачі патогенних збудників інфекційних хвороб важливе значення мають системи для випоювання телят, годівниці та напувалки. При недостатньому їх очищенні вони можуть бути потенційно небезпечними. [38, 53, 55, 121, 122, 123, 123,].

Багато вчених вважають, що збудники захворювання, можуть передаватися через повітря. Наприклад, існують дані, що при респіраторних захворюваннях, поширення збудника при кашлі чи чханні від хворого організму може поширюватися на відстань 10 м і більше. Доведеним залишається і той факт, що поширення патогену через повітря відбувається не тільки крапельним шляхом, а й

разом з частинками пилу. Передача інфекції таким шляхом, властива для грипу коней, інфекційного ринотрахеїту, туберкульозу, контагіозної плевропневмонії ВРХ, пастерельозу птиці, орнітозу, парагрипі телят тощо [38, 53, 54, 88, 124, 125].

В умовах тривалого, стійлового та скупченого утримання тварин і птиці спостерігаються зараження пиловим та повітряно-крапельним способами, цьому сприяє ряд факторів: недостатня вентиляція та освітленість приміщення, висока вологість повітря, низька температура, накопичення в повітрі мікробів та аміаку. Для прикладу, висока вологість пташника, де виявлений вірус ньюкаслської хвороби, при недостатній вентиляції, у 100% сприяє захворюваності птиці [38, 41,42, 55, 122, 123, 124].

Відомий різновид, коли шлях передавання і поширення аліментарної інфекції забезпечується із водою або кормом. За таких умов, важливим залишається те, що зараження тварин відбувається як при стійловому утриманні, так і при пасовищном. Перезараження тварин відбувається через створення умов, при яких тварини користуються спільними поїлками та годівницями [125, 126, 127, 128, 129, 130].

Зазвичай, шлях потраплення патогенних мікроорганізмів у корм та воду відбувається за рахунок виділень тварин носіїв та хворих тварин, що знаходяться у господарських приміщеннях. Під час заготівлі, переробки чи зберігання, кормова сировина (зерно, солома та сіно) може теж заражатися через виділення від носіїв або хворих тварин. Це характерно для захворювань із аліментарним шляхом зараження, таким як: мит коней та туберкульоз великої рогатої худоби [124, 128, 129, 130, 131, 132].

Екологічну катастрофу можуть спричинити водойми, ставки, озера, річки у поширенні та передачі збудників інфекційних захворювань через забруднення від виділень хворих тварин, побутовими водами та викидами підприємств, які переробляють продукти тваринництва. Багато відомих випадків, саме коли забруднені водойми були причиною спалаху лептоспірозу, емфізематозного карбункулу та паратуберкульозу [131, 133, 134, 135, 136,137, 138].

Небезпечними є спорові інфекції, коли спори типових збудників ґрунтових інфекцій, а саме: сибірки, емфізематозного карбункулу, брадзоту, інфекційної ентеротоксемії овець, можуть довгий час не проявляти себе, а за певних умов потрапивши в організм чутливих тварин активізуватись. Описані випадки, коли спори збудників потрапивши в навколишнє середовище із відходами хворих тварин, або з їх трупів, можуть багато років в них зберігатись та розмножуватись [44, 58, 62, 63, 73,74, 80, 139, 140].

Велику нішу у передаванні інфекції займають трупи тварин, сировина та продукти тваринного походження (м'ясо, молоко тощо), отримані від хворих тварин. Ці продукти, є найголовнішою причиною розповсюдження таких збудників хвороб як: грип птиці, класична чума свиней, бруцельоз, туберкульоз, ящур тощо [96, 98, 109, 130, 132, 133, 136, 137].

У птахівничих умовах, механізм передачі збудника інфекції, досить часто, пов'язують із тушками забитої птиці та її ураженням пір'ям. Також відомо, що збудник орнітозу є патогенним для людей, зокрема, зафіксовані епідемії серед працівників, які обробляли забиту птицю та проводили лабораторні дослідження. Строгому контролю повинні піддаватися ярмарки, ринки, транспортування і перегони тварин, підприємства з переробки тваринної сировини та бази заготівлі худоби. Недотримання вимог ветеринарно-санітарного нагляду, може слугувати розповсюдженням інфекційних захворювань, сприятливих для тварин та людей [52, 55, 80, 96, 138].

1.2 Методи дезінфекції та механізм дії дезінфікуючих засобів

Дезінфекція – комплекс заходів направлений на те, щоб розірвати епізоотичний ланцюг, шляхом дії на фактор передачі збудника від джерела інфекції до чутливого організму [57, 89, 93, 95, 98, 131, 133, 137]. З самого визначення випливає, що найбільш ефективним заходом у профілактиці та

боротьбі з інфекційними та інвазійними захворюваннями сільськогосподарських тварин є правильно підібрані засоби для дезінфекції [58, 59, 80, 138, 139, 140].

Звичайно особливо важлива функція покладена на дезінфекцію неблагополучних господарств, в яких гостро стоїть питання з інфекційними та інвазійними захворюваннями, де проводять вимушену дезінфекцію. Проте, зазвичай дезінфекцію проводять профілактично у тваринницьких, птахівничих приміщеннях, у місцях можливого скупчення і накопичення збудника, бойнях, м'ясопереробних цехах. Така дезінфекція, може бути загальною та технологічною. Будь-яка, профілактична дезінфекція – розрив епізоотичного процесу між виробничими циклами [57, 59, 80, 89, 131, 133]. На будь якому тваринницькому приміщенні розроблена своя схема профілактичної дезінфекції. Так, наприклад, у пташниках, проводиться вимушена поточна дезінфекція негайно, після здачі птиці на забій. Беручи до уваги, що більшість патогенів знаходяться в системі каналів постачання повітря і вентиляційних шахтах, бачках подачі води, поїлках, годівницях та бункерах для зберігання корму, ці місця найбільш ретельно очищають і додатково дезінфікують сильнодіючими засобами (формальдегід, фенол) [93, 95, 98, 122, 134, 136, 137, 138].

У всіх тваринницьких приміщеннях розроблена і затверджена схема проведення профілактичної дезінфекції, яка включає в себе етапи, цикли та повторюваність, може проводитися, наприклад, в період оздоровлення стад від інфекційних та інвазійних хвороб [52, 59, 131, 133, 135, 141]. На сьогодні, відомі різні методи дезінфекції, які однаково застосовуються як у ветеринарній, так і гуманній медицині. Існують фізичні, хімічні та біологічні методи дезінфекції [66, 115, 116, 117, 118, 119].

Вище перелічені методи дезінфекції, спрямовані на знезараження об'єктів зовнішнього середовища за допомогою фізичних засобів. Використовуються і механічні прийоми у дезінфекції, для цього застосовують механічне видалення збудника інфекційної хвороби із контамінованим гноєм, пилом, залишками корму, підстилкою, обробка вентиляційних систем, пристроїв для провітрювання

приміщень і системи водонапування [57, 58, 59, 87, 93, 95, 98]. Механічне видалення, часто проводиться, безпосередньо, перед самою дезінфекцією, і від якості його проведення залежить якість самої дезінфекції. Механічне очищення приміщень, приладів та інших об'єктів проводять до такого стану, коли чітко видно структуру і колір матеріалу оброблюваної поверхні. До механічних етапів знезараження також відносять побілку, фарбування, прання тощо [128, 129, 130, 131, 132, 134, 135].

Погода і природні умови часто є причиною розвитку як потогенних організмів, так і можуть служити засобом їх знищення. Зокрема, до основних природних явищ променевої енергії відноситься сонце, а до штучних – газосвітлові ртутні лампи. Сонячні промені володіють дуже сильними бактерицидними властивостями. Особливо чутливі до них збудники сапу, бруцельозу, туберкульозу, миту. За таких умов, патогенні мікроорганізми вже на початкових етапах опромінення, втрачають притаманну їм патогенність і вірулентність. З літературних джерел відомо, що під дією прямих сонячних променів на поверхні ґрунту збудник туберкульозу *M. tuberculosis* втрачає життєздатність через 60 хвилин, *M. avium* – через 40-45 хвилин, а на поверхні дерев'яних і металевих предметів – через декілька годин [133, 134, 135, 136, 140].

У ветеринарній практиці, широко застосовуються для знезараження (дезінфекції) повітря ультрафіолетові промені. Основним компонентом яких є газонаповнені лампи низького тиску, а бактерицидна дія залежить від експозиції, температури та вологості повітря, ступеня забрудненості, руху повітря в приміщенні.

Зазвичай, ефективність залежить від тривалості опромінення, яке для ефективності складає 1,5-2 години з наступним провітрюванням протягом 30 - 60 хвилин. За впливу ультрафіолетових променів, повітря знезаражується лише на відстані до 1 м від джерела опромінення, а на відстані 2 м – дорівнює нулю. Доказано, що збудники умовнопатогенної мікрофлори є чутливими до

короткохвильового ультрафіолетового опромінення, а його дія протягом 30 секунд знищує до 79,8% цих збудників.

Під час пастеризації молока на установці інфрачервоного електронагріву, патогенні й непатогенні ешерихії гинуть за 77⁰С протягом 30 секунд, а за температури 79,5±0,5 ⁰С – миттєво [135, 136, 137, 138, 139, 140, 141].

Ефективним методом знезараження є гамма-промені. Їх ефективність забезпечує бактерицидна дія, яка полягає в активації багатьох ферментів, що в подальшому, призводить до розпаду високомолекулярних структур ДНК і РНК, мукополісахаридів, фосфоліпідів і ліпопротеїдів. Цей метод дезінфекції застосовується для знезараження білизни, інструментів та хірургічних приміщень [127, 129, 130, 131, 132, 141, 142, 143].

Зазвичай дезінфекція, це комплекс заходів, в якому об'єднуються декілька методів: основні і допоміжні. До допоміжних засобів дезінфекції належить висушування. Ефективність при цьому, виражена відносно не спорових форм мікроорганізмів. За цих умов, змінюється рН середовища, у якому перебувають патогенні мікроби, і як наслідок цього, змінюється склад природної мікрофлори, що негативно впливає на збудників інфекційних хвороб тварин.

У природі, процес висушування, забезпечується природними умовами з дією сонячного проміння. Відомі інші, допоміжні методи – використання високої температури, при цьому знезараження патогенів відбувається шляхом кип'ятіння, гарячим паром, сухим жаром, обпалювання вогнем за допомогою паяльної лампи. Найбільш доступним і достатньо ефективним є кип'ятіння. При цьому, більшість вегетативних форм бактерій і вірусів гинуть вже за 15-30 хв., а спорові форми – за 1-2 години. В разі підвищення температури нагрівання до 70⁰С, ешерихії гинуть через 30-60 хвилин, за 80⁰С – через 15-45 хвилин, за 90⁰С – через 5 хвилин [50, 51, 59, 133, 143, 144, 145, 146, 147].

Суха пара має порівняно слабку бактерицидну дію. Так, за температури 105⁰С аспорогенні форми мікроорганізмів гинуть протягом 1-1,5 години, а спорові форми за температури 140-150⁰С – протягом 3-х годин. Проте, застосування

вологої пари за температури 100⁰С і вище може забезпечити знезараження різних об'єктів, кормів, забруднених виділеннями хворих тварин бо вона впливає на всі клітинні структури мікроорганізмів. Такий метод проводять під тиском в автоклавах для стерилізації. Зокрема, за тиску 1,5-2 атмосфери та температури 115-120⁰ С протягом 30-60 хвилин відбувається повне знешкодження вірусів, окремих грибів, умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів [141, 142, 143, 144, 145, 145, 147, 148, 149].

З доступних літературних джерел відомі фізичні методи дезінфекції, які є надійними профілактичними заходами, але широкого впровадження під час знезараження тваринницьких приміщень вони не набули. Їх найчастіше використовують не як основний метод, а як допоміжний при застосуванні хімічних засобів.

Найбільш відомі та найефективніші із всіх видів дезінфекції є хімічні методи. Вони набули широкого застосування в практиці ветеринарної та гуманної медицини [57, 59, 149, 150, 151, 152, 153].

На сьогодні, відомо багато хімічних сполук різних форм, які найчастіше застосовують у формі водних розчинів та аерозолів, рідше – у вигляді твердих або сипучих речовин, пін та газів [149, 150, 151, 152, 153, 154].

Водні розчини найчастіше застосовуються шляхом зрошування поверхонь, які підлягають обробці. У птахівництві, де у пташниках велике скупчення птиці, широкого застосування набув аерозольний метод дезінфекції шляхом дрібно-крапельного розприскування [32, 57, 93, 152, 153, 155, 156].

Одним зі шляхів удосконалення хімічного методу дезінфекції, є застосування аерозолів. Аерозольна обробка проводиться за допомогою різного виду генераторів. За цим методом, аерозоль швидко заповнює все приміщення і проникає в різноманітні щілини, вентиляційні ходи та інші важко доступні місця. Переваги цього методу, полягають в тому, що за їх використання досягається одночасне знезараження поверхонь і повітря приміщень, при цьому витрати дезінфікуючих засобів зменшуються у 3-5 разів [28, 32, 46, 154, 155, 156, 157, 158].

Сучасний ринок нараховує велику кількість дезінфікуючих засобів, які мають широкий спектр дії. Проте, не завжди дезінфектанти відповідають заявленим вимогам, і до ефективності багатьох виникають сумніви. Тому, на нашу думку, і на думку інших дослідників, дезінфікуючі засоби повинні відповідати таким вимогам: мати широкий спектр антимікробної дії включаючи штами особливо стійких мікроорганізмів, мати стабільність під час зберігання й транспортування, добре розчинятися у воді, бути нетоксичними, не володіти корозійними властивостями, бути економічними, нести як можна менше екологічних навантажень, простими в приготуванні та застосуванні [49, 50, 58, 118, 131, 157, 158, 159].

Заявлені характеристики, на підставі яких вибирають ефективні дезінфікуючі засоби, включають насамперед ефективність спектру антимікробної активності з врахуванням дії на види грамнегативних та грампозитивних бактерій. Насамперед, при виборі дезінфектанту беруть до уваги мету і метод дезінфекції, особливості збудника захворювання, благополуччя господарства та місце його розташування. Важливим при виборі залишається тип і комбінація допоміжних речовин. Оскільки, за рахунок їх синергійного ефекту може підвищуватись дієвість хімічної речовини, а також, знижуватись токсикогенний вплив на зовнішнє середовище.

За літературними даними, процес дезінфекції розділяють на три етапи: підготовчий, основний і заключний [104, 115, 125, 131, 133, 160].

На сьогодні, відомо кілька різних класифікацій дезінфікуючих засобів. Деякі дослідники надають перевагу розподілу, відповідно за хімічною будовою та за характеристикою властивостей асептичних речовин [134, 161, 162]. Це можуть бути як прості мінеральні речовини і окремі елементи, так і складні органічні сполуки або суміші. Їх відносять до таких основних груп:

- окислювачі (пероксиди: перекис водню, перганат калію, надкислоти);
- галоїди (хлор, йод) та їх похідні (хлорамін, гіпохлорити, гіпохлорид кальція, дихлораміни тощо);

– міжгалоїдні сполуки (одно хлористий йод) інші сполуки з вмістом активного хлору і йоду в формі спиртово-водних розчинів, а також йодоформ, йодповідон тощо;

– мінеральні і органічні кислоти, луги, метали і їх сполуки, спирти, феноли, нітрофурани, катіонні ПАС та інші, всього понад 15 груп [52, 85, 130, 144, 160, 161, 162, 163, 164].

За даними літератури, дезінфікуючі засоби, що представлені сьогодні на ринку, окремі дослідники підрозділяють на три групи, зокрема, перша – прості хімічні сполуки (каустична сода, хлорне вапно та сполуки йоду). Володіють хорошою ефективністю, недорогі, проте агресивні щодо обладнання приміщень та небезпечні для здоров'я людей і тварин. До другої групи відносять – комплексні препарати з вмістом альдегідів та фенолу. Ці засоби володіють високою ефективністю, менше агресивні до матеріалів та обладнання, але досить дорогі та екологічно небезпечні. До третьої групи – препарати на основі ЧАС (четвертинних амонійних сполук). За ними немає відмічених вище недоліків [120, 130, 165]. Деякі дослідники, посилаючись на аналіз патентної інформації, стверджують, що на сучасному ринку і в світовій практиці, суттєво скорочується застосування формальдегіду і каустичної соди, фенолів та хлорного вапна. Натомість, все ширше починають використовувати катіоноактивні ПАР (поверхнево активні речовини), діальдегіди та перекисні сполуки [100, 167, 168, 169, 170]. Сьогодні з'являється все більше повідомлень, про застосування і переваги композиційних дезінфікуючих засобів, на основі поєднання декількох діючих речовин [99, 171, 172, 173].

Зустрічаються безліч публікацій вітчизняних і зарубіжних дослідників, про ефективність доклінічних і клінічних випробувань кількох препаративних форм з групи біокисних метало-силікатних сполук. Успішна ефективність їх застосування полягає в тому, що при використанні їх для дезінфекції приміщень за відсутності птиці, при нагріванні вони здатні переходити в газоаерозольний стан (ветазоль, санапін) [101, 175, 176].

Проте, існує суттєвий недолік у використанні цих дезінфектантів, це низька активність відносно мікобактерій. Так як на сьогодні, існує безліч досліджень, які доказують, що мікобактерії володіють високою життєздатністю і стійкістю, як до фізичних факторів (висушування, заморожування), так і дії значної частини хімічних сполук, зберігаючи, при цьому свою патогенність. Тому, перед проведенням дезінфекції в загальному комплексі профілактичних і протиепізоотичних заходів слід враховувати особливості кожного дезінфектанту [102, 178, 179].

Слід наголосити, що за останнє десятиріччя вітчизняні дослідники, розробили кілька дезінфікуючих засобів, які в тій, чи іншій мірі, здатні не поступатися та замінити засоби іноземного виробництва в системі боротьби з небезпечними інфекціями [180, 181, 182, 183]. Дослідження їх більшості, проведено згідно вимог чинних, методичних рекомендацій з визначення бактерицидної дії дезінфектантів для знешкодження збудників туберкульозу в довкіллі [3, 138, 139, 183]. Але, на жаль, значна частина таких робіт проводиться лише на стадії доклінічних досліджень і не завжди доходять до практичного застосування.

З численних досліджень відомо про значну залежність сили бактерицидного впливу більшості дезінфектантів та температури робочих розчинів. Так, в публікаціях вітчизняних та іноземних науковців, рекомендується застосовувати робочі розчини дезінфектантів за температури 60-80°C [103,104, 184]. Це підтверджується результатами лабораторних спостережень. Досить складно, на практиці, отримати таку температуру великої кількості робочих розчинів, особливо в осінньо-зимовий період – практично не можливо добитися температури з експозицією більше 5-10 хв. Науковці з Республіки Білорусь, розробили і запропонували новий дезінфектант «Дезоксон-1». Він виготовляється на основі перекисних сполук. В силу механізму їх дії і хімічної видозміни при контакті з органічними речовинами, при невисоких плюсових температурах (5-10 °C) відбувається розпад з виділенням активного кисню та води [93, 105, 106, 185].

З класу нових, дезінфікуючих засобів, широкого розповсюдження набирають поверхнево-активні сполуки. Існують різні підвиди, так амфолітні ПАР іонізуються у водному розчині по-різному, залежно від умов середовища, неіоногенні ПАР є високомолекулярними сполуками, які у водному розчині не утворюють іонів, частіше це оксанол КШ (проксамін 385, проксанол 186, бодифен). Катіоноактивні ПАР є речовини, які іонізуються у воді з утворенням позитивно заряджених органічних іонів, до них відносяться ЧАС. Найбільш ефективні, які набули застосування у практиці і відомі на сьогодні: дидецилдиметил амонію хлорид, алкіпіридний бромід, диоктилдиметил амонію хлорид, дидецилдиметил амонію бромід, кокобензилдиметил амонію хлорид тощо. Ці сполуки входять до складу сучасних дезінфікуючих засобів [107, 108, 109, 110, 186].

Протимікробні властивості препаратів з групи ЧАС характеризуються змінами інформації мембранних ліпідів, що сприяє підвищенню проникнення в цитоплазматичну мембрану, зниження активності ферментних систем у бактеріальних клітинах. Згідно літературних даних, високі антимікробні властивості мають наступні засоби: Бромосепт-50, Бактерицид, «ВВ», Велтозен, Септодор, Септабік Хлорапін, Жавель Солід , тощо [37, 99, 111, 112, 113].

Питання пошуку хорошого дезінфекційного засобу актуальне не тільки в Україні, але і за кордоном. Пошук дієвих біоцидів з високою ефективністю бактерицидної та вірусоцидної дії є характерними для асептиків на основі ЧАС та в комбінації з іншими компонентами [114, 115, 116].

За даними ряду авторів [59, 68, 104, 116, 117, 118], сучасні дезінфектанти, поряд з забезпеченням тотального знищення бактерій, вірусів та грибів, не повинні шкодити здоров'ю тварини чи людини, не нищити високо вартісне обладнання тваринницьких і птахівничих приміщень, бути безпечними і достатньо економічними. Проте, досягненню повної дезінфекції тваринницьких приміщень заважають механічні забруднення поверхні, яка обробляється. Їх промивка проточною водою є мало результативною.

Відомо, що більше 90% мікрофлори складають мікроби всередині приміщень. Особливо забрудненими є поїлки та годівниці. Введення до складу дезінфектантів складових з миючим ефектом, значно може підвищити якість дезінфекції та здешевить вартість її проведення [95, 102, 119, 120, 121]. Подібну дію мають засоби з високою піноутворюючою спроможністю.

Важливою умовою кожного дезінфікуючого засобу є здатність його робочих розчинів, як можна краще, змочувати поверхні предметів та проникати в їх товщу, знезаражувати там наявні мікроорганізми [37, 122, 123, 124].

Враховуючи, що в тварин та птиці різноманітні бактеріози можуть протікати в асоціації з інфекціями, вчені почали розробляти засоби комбінованої дії, за рахунок включення до їх складу деяких екоцидів. Нам відомий з такою дією препарат «Нерицид» — який запропоновано лабораторією арахноентомології ІЕКВМ УААН. Він зарекомендований розробниками, для лікування дрібних домашніх тварин, уражених генералізованими формами кліщових інвазій, особливо, які є ускладнені секундарною мікрофлорою [31, 36, 116, 126, 127, 181].

Іншими дослідниками, розроблений і пропонується для застосування дезінфектант комбінованої дії «Дезаінсект». Його рекомендують застосовувати на м'ясопереробних підприємствах [57, 128, 129].

Механізм дії усіх дезінфікуючих засобів, полягає в порушенні ензимної активності та окисних реакціях у цитоплазмі мікробної клітини. На теперішній час, у промисловості, широко застосовуються дезінфікуючі засоби: кислоти, луги, спирти, феноли та їх похідні, галоїди, важкі метали, окисники, газоподібні речовини. На сьогоднішній день відомо, що солі важких металів, ртуті (зокрема сулема) чинять розщеплення білків бактерій, однак ці дезінфікуючі засоби рідко використовують через їхню можливу токсичність. Багато підприємств широко застосовують речовини, які містять хлор (хлорне вапно — 10–20%), формалін (35–40 % водний розчин формальдегіду) та фенол (кристалічна карболова кислота) [89-97, 117, 129, 130, 131].

Багато дезінфектантів у своєму складі містять кислоти, котрі як відомо, зумовлюють дегідратацію цитоплазми та розпад білків. Проте, до їх головних недоліків відносять псування оброблюваних поверхонь [6, 32, 52, 132, 133].

Луги, які часто є складниками дезінфікуючих засобів, викликають зміни осмосу мікробної клітини, гідроліз білків, розщеплення вуглеводів та омилювання жирів. Проте, переважна більшість цих засобів чинить згубний вплив на мікробну клітину [134, 135, 136].

Спирти спричиняють коагуляцію мікробних білків, зокрема з них, найбільш помітну бактерицидну активність має 70 % етиловий спирт [137].

Відомий біологічний метод знищення інфекції. Знищення збудників при цьому у довкіллі, можливе і засобами біологічної природи (мікроби-антогоністи, термофіли). Цей метод включає біотермічне знезараження, компостування і тривале витримування гною. Він є економічно привабливим, але небезпечним у санітарному відношенні, оскільки не завжди знищує яйця гельмінтів, а також існують публікації, де описано, що були виявлені випадки наявності життєздатних мікобактерій туберкульозу через декілька місяців після укладки гною [138, 139, 140].

Заключенням цього розділу, є те, що вибір дезінфекційного засобу, його концентрація і тривалість дії, залежать від особливостей мікроорганізму та середовища, в якому відбуватиметься контакт дезінфектанту з патогенними мікроорганізмами.

1.3 Дезінфекція виробничих, тваринницьких і птахівничих приміщень

Найбільш широко розповсюдженою формою дезінфікуючого засобу у тваринницьких приміщеннях, а саме у свинарстві, є використання аерозолів [85, 131, 141, 142]. Вони бувають різних типів: диспергаційні і конденсаційні (отримують за допомогою спеціального обладнання); об'ємні — використовуються здебільшого для дезінфекції повітря (дезінфікуючий засіб при цьому заповнює весь

об'єм приміщення та має спрямовану дію). Здебільшого, останні використовують для дезінфекції фекалій, тобто їх дія спрямована на поверхні приміщень та обладнання [32, 143, 144, 145].

Загально відомо, що утримуючи поросних та холостих свиноматок у тваринницьких приміщеннях, дезінфекцію станків проводять щоразу, після звільнення їх від тварин. Окремі секції для утримання кнурів-плідників, дезінфікують один раз на місяць, а ті, що слугують для взяття сперми, щодня знезаражують по закінченню робочої зміни. Знезараження цих тваринницьких приміщень здійснюють методом зрошування. Бокси для опоросу свиноматок, дезінфікують вже після відлучення порослят та звільнення їх від тварин. У приміщеннях для дорощування порослят і в цеху відгодівлі проводять обов'язкову аерозольну дезінфекцію. Після дезінфекції, тваринницькі приміщення миють, позбавляють вологи та контролюють якість знезараження. Після отримання негативних результатів та зникнення запаху дезінфікуючих засобів тварин заводять у приміщення [131, 149, 150].

Вимоги, які ставляться до дезінфікуючих засобів:

- мати широкий антимікробний спектр дії;
- безпечність (нетоксичність), нешкідливість для тварин та людей, відсутність подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки;
- ☒– відсутність пошкоджуючої дії на обладнання тваринницьких приміщень;
- економічність, простота у використанні;
- швидка знезаражувальна дія;
- відсутність стійкого неприємного запаху, а, навпаки, мати дезодоруючі властивості;
- висока розчинність у воді або утворення з нею стійкої емульсії;
- можливість застосування дезінфікуючих засобів у присутності тварин.

Сучасні технології тваринництва, передбачають високу концентрацію поголів'я на виробничих площах, безупинність технологічного процесу, частоту перегрупування та переміщення тварин. За таких умов, не завжди є змога вивести

поголів'я із приміщень на дезінфекційний період, тому виникає потреба проведення знезаражувальних робіт за присутності тварин. Є й інші причини не менш вагомі, це значний рівень бактеріо- і вірусоносійства у свиноматок: поширення патогенної мікрофлори, збудників інфекційних хвороб з виділенням хворих тварин. За допомогою об'ємних аерозолів, проводять знезараження всіх поверхонь, обладнання, повітря приміщень і шкірного покриву тварин за їх присутності. Однією з важливих умов проведення дезінфекції у присутності тварин є безпека їхнього застосування. Дезінфікуючі засоби, повинні не подразнювати шкірні покриви та слизові оболонки сільськогосподарських тварин, не чинити токсичний вплив при потраплянні всередину [42, 151, 152, 153].

Проте, залишається відкритим питання дезінфекції у приватному секторі, тобто дрібних та домашніх господарствах. Якщо дезінфекція у промисловому птахівництві відпрацьована, та там і на сьогодні існують певні проблеми. Відомо, що в окремих господарствах, особливо при підлоговому утриманні птиці, в епізоотичний процес втягуються різноманітні асоціації бактерій, грибків (ешерихії, сальмонели, аспергили), простіших (різні види еймерії), збудники ектопаразитозів (кліщі, пухопероїди). Тому, при таких асоціативних паразитозах – питання комплексних засобів профілактики, являються проблематичними [127, 131, 144, 154].

Визначним фактором, стосовно профілактики захворювань є введення у систему комплектації стада здорової птиці, завіз племінного інкубаційного яйця з відомого благополучного господарства. На сьогодні існує безліч публікацій, в яких описується, що контаміноване умовно-патогенною чи патогенною мікрофлорою яйце є основною ланкою передачі всіх бактеріальних інфекцій. Тому, актуальною проблемою при цьому, є передінкубаційна обробка яєць з метою зниження контамінації їх мікрофлорою [80, 155, 156, 157]. З метою знезараження яєць перед інкубацією, обов'язковою має бути їх дезінфекція. Для цього, застосовують ряд засобів і схем їх використання. Умовно, їх можна поділити на види: фізичні та хімічні. Відомі методи фізичної деконтамінації яєць це: ультрафіолетове опромінення; температурно-ступеневий нагрів яєць; обробка

лазером та інші. На підприємствах, широкого застосування набули засоби із групи хімічних дезінфікуючих препаратів. До останніх відносяться: формальдегід, хлорне вапно, мідний купорос, перекис водню, ряд комбінованих засобів, останнім часом особливої популярності набирають деззасоби на основі солей ЧАС [136, 138, 158, 160].

До фізичних методів дезінфекції, котрі найбільш часто застосовують, належить ультрафіолетове опромінювання. Дослідниками була встановлена можливість ефективного знезараження шкаралупи яєць, контамінованої сальмонелами та ешерихіями за допомогою 2-3 імпульсів УФ-випромінювання протягом 2-10 секунд, щільність енергії 0,1 Дж/см на відстані 10-12 см від об'єкта. Використання такого опромінювання (лампи ПРК-4) дає 100% ефект стерилізації, без негативного впливу на ембріони та виведених курчат [138, 142, 161, 162].

Наступні вчені дослідили вплив дезінфекції йодного розчину на показники виживання яєць *Salmo trutta* (L.) під час інкубації та визначили вплив процедури дезінфекції на шкаралупу яєць за допомогою скануючої мікроскопії. При цьому, не виявлено статистично значущих відмінностей у показниках виживання ембріонів у групах, які дезінфікували. Найбільшу кількість бактерій виявляли на поверхнях яєць, які попередньо не продезінфікували до вилуплення. Під час інкубації на яйцях відмічали значну кількість осаду. На 90 день інкубації всі поверхні яєць були покриті осадом. Дані дослідники стверджують, що препарати йоду можна використовувати для рутинної дезінфекції яєць. Іншими авторами проведені дослідження, у яких вони співставляючи методи дезінфекції, використання ультрафіолетових променів та формальдегіду, довели, що перший метод на 47% ефективніший, ніж застосування парів формальдегіду. Багатьма дослідженнями та численними публікаціями встановлено, що опромінювання лазером інкубаційних яєць на стадії дискобластули підвищує відсоток виводимості молодняку [146, 147, 163, 164, 165, 166].

Існують дані про ефективність використання іонізації повітряного середовища інкубаторів легкими негативними іонами, що в результаті дозволяє

підвищити ефективність інкубації яєць, збільшити відсоток їх виводимості [167, 168, 169]. Іншими дослідниками, описана ефективність методу глибокого знезараження інкубаційних яєць, суть якого полягає у використанні перепаду тиску та температури, введення антибактеріального препарату в яйце. Цей метод застосовують для профілактики псевдомоноз [82, 170, 171, 172].

У багатьох господарствах, на сьогодні поширеним є метод інкубації яєць і обладнання інкубаторію – формальдегідом, який використовують у формі водних розчинів або аерозолі. За результатами таких досліджень встановлено, що після закладки яєць оброблених формальдегідом, бактеріальне обсіменіння їх знижується на 67-73%. Проте, бактерицидна дія формальдегіду, що був адсорбований яєчною шкаралупою, на 7-8 добу інкубації закінчується. Враховуючи високу вологість та оптимальну температуру, існуючу в інкубаційних шафах, починалось інтенсивне розмноження нової генерації мікроорганізмів [157, 172, 173]. Тому, пізніше, виданими рекомендаціями були передбачені схеми проведення багаторазової санації формальдегідом (до 6 разів) [130, 174, 175].

Вітчизняні дослідники, з метою одноразової аерозольної дезінфекції застосовували препарат поверхнево-активної дії «ВВ-1». Ними було встановлено, що він зберігав дезінфікуючі властивості інкубаційних яєць протягом всього періоду інкубації [176, 177, 178, 285]. Іншими дослідниками було впроваджено метод, в якому застосували аналогічну композицію солей ЧАС і також отримали ідентичний результат [138, 179, 180, 181, 182]. На сьогодні, існує безліч комбінацій запропонованих як вітчизняними [183, 184, 185], так і іноземними авторами [186, 187, 188, 189]. Таким чином, вірне проведення знезараження інкубаційних яєць – є ефективною мірою профілактики інфекційних хвороб, які передаються через яйце.

Наступним етапом, будь якої, дезінфекції є профілактика бактеріальних хвороб, знезараження повітря, вивідних шаф інкубаторію та цехів вирощування. Для втілення цього, як іноземними, так і вітчизняними спеціалістами постійно

пропонуються нові засоби та схеми їх застосування. Так, вчені Інституту птахівництва (м. Харків) пропонують аерозольне використання сульфацилу натрію в дозах 3-5 г на 1 м³ простору приміщення. Така композиція сульфацилу натрію у формі аерозолю, знижує у 5-9 разів загальну контамінацію патогенними мікроорганізмами повітряного середовища інкубаторію [140, 190].

Відомі ряд рекомендацій, вводити в технологічний процес вирощування птиці, обробку курчат на виводі та в подальшому через добу, аерозолями електролітичного розчину гіпохлориту натрію із розрахунку розчину 0,25 мл/м³. Експозиція 45 хвилин при температурі в приміщенні +27 °С та дисперсності частин 5 мкм. Це сприяє зниженню рівня захворювань та підвищенню збереження молодняку птиці на 1 % [190, 191].

Дослідниками з Державного аграрного університету Молдови, проведено порівняльні дослідження, які мали на меті встановити порівняльну ефективність чотирьох дезінфікуючих засобів (*Aquadez*, *Ecocide S*, *Virocide* та *NaOH*), що широко використовуються для дезінфекції ферми великої рогатої худоби. Дезінфікуючі засоби, використовувались у концентраціях, рекомендовані виробниками. В процесі досліду, з різних підставок та обладнання тваринницької ферми, збирали промивні пробні зразки перед тим, як наносити дезінфікуючі засоби та через годину після контакту дезінфікуючих засобів із субстратами. У цьому контексті, проби відбирали з місць для годівлі тварин та їх перебування, а також у приміщеннях для доїння корів та залах для збору молока. Як результат, мікробіологічне дослідження продемонструвало, що рекомендовані виробниками концентрації та подвійні концентрації дезінфікуючих засобів не мають задовільного 100%, протимікробного та протигрибкового ефекту. Для всіх дезінфікованих місць, згаданими дезінфікуючими засобами, на живильних середовищах росли колонії мікроорганізмів, особливо в бактеріальних формах, таких як: стрептокок, стафілокок та мікроскопічний грибок. Після порівняння, *Ecocide S* 3% та *NaOH* 3% мали вищу ефективність, ніж *Aquadez* 3%. Ефект після застосування *Aquadez* 3% встановив наявність сальмонел, колоній кишкової

палички, вирощених на поживних середовищах, а також стрептококів та мікроскопічних грибів [178, 187, 192, 193].

Вітчизняними дослідниками, для того, щоб розробити оптимальні схеми щодо зниження бактеріальної контамінації повітряного середовища цехів вирощування, за присутності курчат, було визначено антимікробну активність катаміну АБ. При цьому, було встановлено, що водні розчини катаміну АБ в концентрації 0,05% та 0,1% (при температурі розчинів від +40 С до +35⁰ С) *in vitro* виявляють високу, антимікробну активність відносно ешерихій, сальмонел, стафілококів, псевдомон та протеїв. Послідовна, аерозольна обробка повітряного середовища робочими розчинами катаміну АБ, в присутності птиці, в цехах вирощування знижувала рівень мікробної контамінації у 6-8 разів [185, 194, 195, 196, 197].

Висновки з огляду літератури

Підводячи підсумок даного розділу, можемо стверджувати, що існують різні шляхи й способи передавання та поширення збудників інфекції. Проте, повинен бути розроблений цілий комплекс заходів, як профілактики, так і усунення інфекції. Для правильної організації протиєпізоотичних заходів, важливо виявити не лише джерело збудника інфекції, а й механізм його передачі. Визначним залишається факт своєчасного виявлення, локалізації і знешкодження об'єкта інфікування та поширення. Об'єкти, забруднені виділеннями від хворих тварин, мають своєчасно виявлятися, локалізуватися та знешкоджуватися, адже в епізоотичному процесі, механізм передавання збудника інфекції є другою його рушійною силою.

Основним завданням серед заходів, щодо умовно здорових тварин, повинно бути усунення можливості доступу їх до джерела інфекції, знешкодження, або знищення об'єктів передавання збудника за допомогою дезінфекції, дезінсекції, дератизації, дезакаризації та підвищення стійкості організму тварин. Для

досягнення вище перелічених цілей знешкодження та поширення інфекції, використовують ефективні дезінфекційні засоби.

Також, досить поширений на сьогодні, залишається метод дезінфекції повітря приміщення та обладнання в присутності птиці перекисом водню, молочною кислотою, резорцином, однохлористим Йодом тощо. Проте, не всі дезінфектанти, які використовуються в тваринництві є безпечні для здоров'я тварин і птиці, особливо при тривалому їх використанні. Так, широко використовуються засоби на основі хлору та глутарового альдегіду, але вже доведена їх висока токсичність та агресивність. Такі сполуки, руйнують обладнання виробничих приміщень та призводять до виникнення професійних захворювань в обслуговуючого персоналу.

Отже, проаналізовані літературні дані вказують на те, що дезінфекція є одним з основних складових заходів профілактики та боротьби з інфекційними та інвазійними хворобами сільськогосподарських тварин та птиці. Загально відомо, що дезінфекція об'єктів утримання сільськогосподарських тварин, переробки продуктів тваринництва та їх реалізації, є основним заходом забезпечення стабільного благополуччя тваринництва та високої санітарної якості харчових продуктів. Виходячи з вище сказаного, метою нашої подальшої роботи було вивчити токсикологічну оцінку нового, комплексного, сухого дезінфікуючого засобу «Індез», розробити схеми застосування у тваринництві та обґрунтувати ефективність його використання в присутності тварин.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали та методи досліджень

Дисертаційна робота виконувалась упродовж 2016-2020 років у Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок.

Експериментальну частину дисертаційної роботи виконували на лабораторних тваринах у лабораторіях та віварії ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Дослідження відібраного патматеріалу проводили на кафедрі фізіології тварин у Люблінському природничому університеті (UP) та кафедрі порівняльної анатомії та антропології університету ім. Марії Кюрі-Склодовської в Любліні (UMCS), Польща. Ефективність Індезу вивчали у фермерських господарствах Львівської області: у господарстві ФГ «Птиця» (с. Репехів, Жидачівського р-ну), у ТОВ «Універсалік» (с. Керниця, Городоцький р-н.).

В роботі використовували комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» – дрібний аморфний порошок сірого кольору із специфічним запахом. В його склад входять: трийодметан (йодоформ), окис цинку, залізо (II) сірчанокисле (залізний купорос), сірчанокисла мідь, діоксид кремнію, цеоліт, а також активні ефірні масла, комплекс ПАР і регуляторів рН, допоміжні речовини.

Для порівняння використовували альтернативний, відомий дезінфікуючий засіб «Сталосан Ф», виробник: Компанія «Stormøllen A/S» Ringsbjergvej 16, DK-4682, Denmark (Данія), який випускається у формі порошку червоно-коричневого кольори. Згідно листівки-вкладки, в склад препарату входить: міді сульфат, а також неактивні компоненти: кальцію дифосфат; кальцію монофосфат; кальцію сульфат; заліза сульфат; заліза оксид і кремнієвий цеоліт.

Всі досліді на тваринах проведені та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин», яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [198]. А також з урахуванням «Загальних етичних принципів на тваринах», схвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [199] щодо гуманного ставлення до тварин згідно з «Рекомендаціями з дотримання біотичних норм та вимог Міжнародного комітету по науці», вимог ст. 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV.

Комісією з біоетичної експертизи ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок (протокол засідання комісії № 19 від 17 квітня 2017 року) не встановлено порушень морально-етичних норм при проведенні дослідів з тваринами.

Дослідження проводили на білих мишах, масою тіла 18-22 г, безпородних білих щурах, масою тіла 180-200 г, кролях, масою тіла 2,5-3,0 кг, мурчаках, масою тіла 300-400 г та поросятах, масою тіла 14,0-16,0 кг. Тварин утримували на уніфікованій годівлі, яка проводилась у фіксовані години, при постійному забезпеченні водою.

Токсикологічні дослідження проводили згідно з монографією «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (Коцюмбас І. Я. та ін., 2006) [4]. та СОУ 85.2–37–736:2011 «Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності». Параметри середньосмертельної дози (DL_{50}) вираховували за методами Г. Кербера та Б. М. Штабського. Для визначення ступеня кумуляції дослідного засобу використовували метод Ю. С. Кагана і В. В. Станкевича [200, 201, 202, 203].

Для проведення токсикологічних досліджень дезінфікуючий засіб «Індез» готували у вигляді суспензії у 5 мл 1,5% розчину крохмалю та вводили перорально один раз на день у дозі 103,3 мг/кг маси тіла тварин, контрольна група тварин отримувала еквівалентну кількість розчину крохмалю. Суспензію готували щодня на основі маси тіла щурів, що визначалася кожні 7 діб.

Після перорального введення Індезу, допуск до корму тваринам надавали через 3-4 години, при постійному забезпеченні тварин водою. Годівлю лабораторних тварин

проводили повнорационним гранульованим комбікормом згідно установлених норм годівлі для кожного виду. Контроль за масою тіла тварин проводився безпосередньо перед введенням дезінфектанту та протягом дослідю.

Для вирішення поставлених завдань було проведено ряд експериментів згідно із загальною схемою досліджень (рис. 2.1).

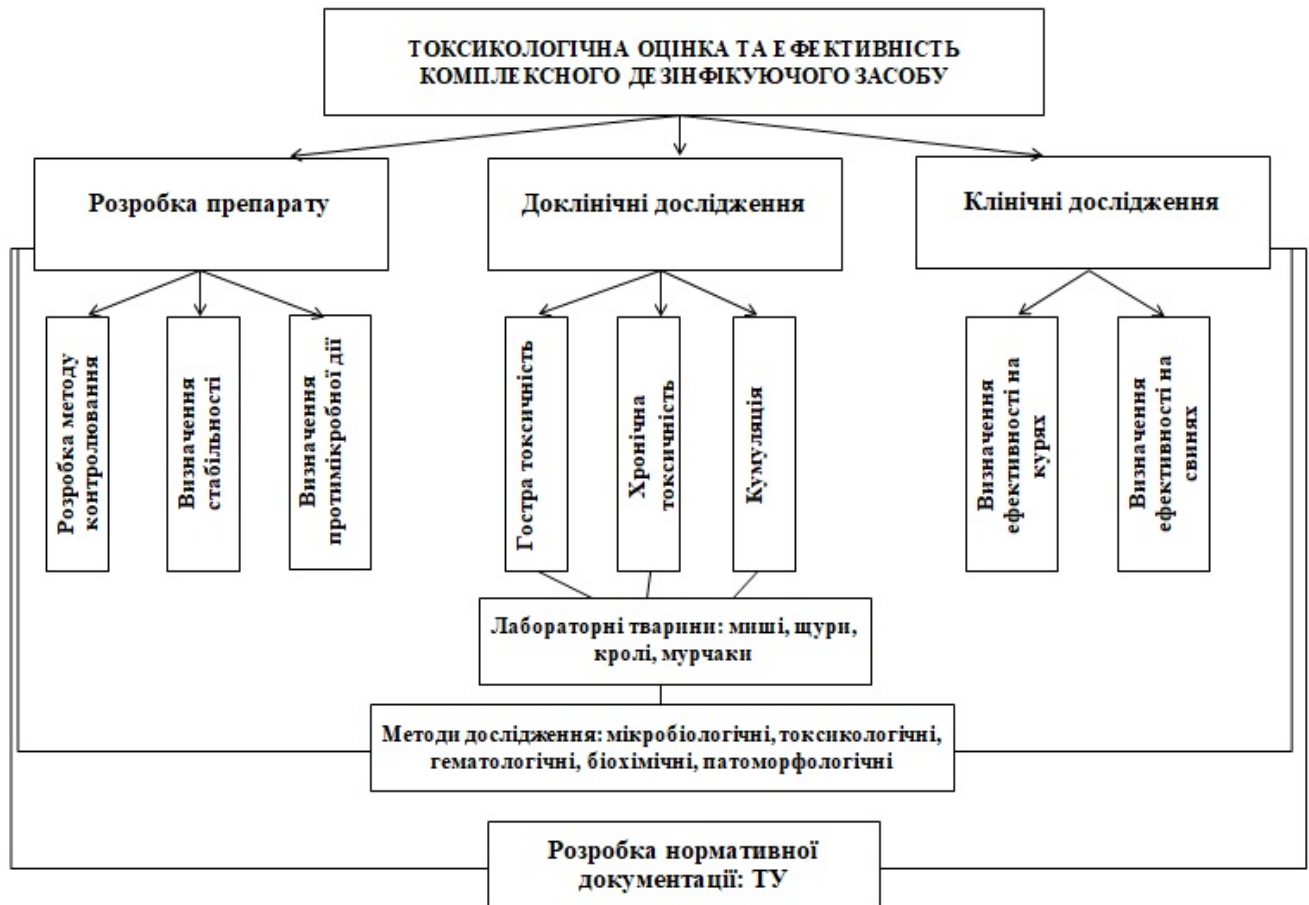


Рис. 2.1. Загальна схема проведення досліджень

Клінічний стан організму тварин оцінювали за морфологічними та біохімічними показниками крові, які визначали згідно зі загальноприйнятими методиками [204, 205, 206, 207, 209, 210, 214]. Гематологічні дослідження: у стабілізованій крові визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит за допомогою автоматичного аналізатора Mythic 18 Vet. Загальний вміст білка в сироватці крові (СК) визначали за допомогою рефрактометра ІРФ-22. Активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ – за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 з використанням стандартних наборів фірми Human.

2.2 Розробка методу визначення трийодметану в сухому комплексному дезінфікуючому засобі «Індез»

Методика кількісного визначення трийодметану в сухому комплексному дезінфекційному засобі «Індез» детально описана в розділі 3 «Результати власних досліджень» – 3.1 Розробка методу визначення трийодметану в сухому комплексному дезінфекційному засобі «Індез». Отримані результати використані при написанні технічних умов ТУ У 20.2-35580267-004:2013 «Засіб сухий дезінфекційний «Індез» [290].

2.3 Вивчення стабільності комплексного дезінфікуючого засобу «Індез»

Стабільність дезінфікуючого засобу «Індез» визначали у процесі зберігання за кімнатної температури та температури побутового холодильника. Дослідження проводили один раз у місяць упродовж 24 місяці. У процесі зберігання контролювали за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і бактеріологічних методів. Визначали наступні показники: зовнішній вигляд, середню масу, вміст вологи, золи, сорбційну активність, однорідність, вміст трийодметану у перерахунку на Йод, Цинку, Заліза, Міді згідно методів контролю та порівнювали з вихідними даними [203].

Для підтвердження ефективності сухого комплексного деззасобу «Індез» було використано такі тест-штами мікроорганізмів: *E. coli*, *S. aureus*, *B.subtilis* та *P. aeruginosa*. Культури мікроорганізмів вирощували на скошеному МПА та інкубували в термостаті впродовж 18-24 год за температури 37 °С. Після закінчення терміну культивування мікроорганізмів за допомогою ізотонічного розчину натрію хлориду проводили змив та готували зразки за оптичним стандартом по Мак-Фарланду до концентрації культури 500 млн КУО/см³.

Визначення активності та ефективності досліджуваного засобу у процесі зберігання проводили методом «колодязів». З цією метою МПА розігрівали на водяній бані та розливали у чашки Петрі у два шари. Для нижнього шару використовували не інокульоване живильне середовище, а для верхнього шару – середовище, інокульоване

відповідними тест-штамами мікроорганізмів. Після застигання середовища, в його товщі за допомогою стерильного свердла робили «колодязі» на відстані 28 мм від центру чашки та вносили в рівних об'ємах досліджуваний засіб. Чашки Петрі інкубували в термостаті впродовж 24 год за температури 37⁰С. Результати досліджень вираховували за діаметром зон інгібування росту мікроорганізмів навколо «колодязів».

2.4 Доклінічні методи дослідження дезінфектанту «Індез»

Вивчення гострої токсичності при введенні в шлунок білим щурам

Параметри гострої токсичності дезінфікуючого засобу «Індез» визначали на білих щурах віком 2-3 місяці масою 190-200 г., яких підбирали за принципом аналогів. Було сформовано 5 дослідних груп по 6 щурів у кожній.

Тваринам одноразово вводили дезінфектант за допомогою металевого зонду в шлунок до годування в дозах, відповідно: 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 та 5,0 мл на одного щура, що у перерахунку з мл на мг становило відповідно 800, 900, 1000, 1100 і 1200 мг/кг.

Після введення тварин обстежували індивідуально щоденно впродовж 14 діб. При цьому, контролювали: загальний стан, поведінку, масу тіла, тонус скелетних м'язів, реакцію на подразники, стан волосяного і шкірного покриву, колір видимих слизових оболонок та шкіри, частоту і глибину дихальних рухів, ритм та кількість серцевих скорочень, розмір зіниць, положення хвоста, кількість і консистенцію фекальних мас, чистоту сечовиділення та забарвлення сечі, апетит та спрагу. Обстеження також включало облік загибелі тварин, зміни дихальної, кровоносної, вегетативної і центральної нервової систем, активність і характер поведінки. Контроль за масою тіла тварин проводився безпосередньо перед введенням дезінфектанту та на 7-му і 14-ту добу досліду. В кінці досліду було проведено декапітацію за легкого ефірного наркозу та патологоанатомічний розтин тварин з метою вивчення стану внутрішніх органів.

2.5 Вивчення кумулятивних властивостей на білих щурах

Розрахунок середньосмертельної дози (DL₅₀) при проведенні досліду щодо

вивчення кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез» проводили за Б.М. Штабським (1980). Вивчення кумулятивних властивостей Індезу проводилися з Ю.С. Когана та В.В. Станкевича [200, 211, 212, 213]. У досліді використали 80 білих щурів масою $190-200 \pm 10$ г, віком 4-5 місяців, випробовували дозу, які складає $1/10 DL_{50}$. Щурам дослідної групи препарат вводили перорально починаючи з $1/10 DL_{50}$, збільшуючи дозу, що 4 доби до 28 доби. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в дозі 5 мл. Спостереження за щурами проводили протягом 28 діб. Залежно від дози препарату, вираховували коефіцієнт кумуляції за формулою: $K_{\text{кум}} = DL_{50} \times n / DL_{50}$, де $K_{\text{кум}}$ – коефіцієнт кумуляції; $DL_{50} n$ і DL_{50} – середні смертельні дози за багаторазового та одноразового введення відповідно.

Залежність % летальності (Y) від дози (X) може бути описана рівнянням прямої з кутовим коефіцієнтом (a): $Y = aX + b$ (1)

Значення a та b знаходили за формулами:

$$a = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1} \quad (2.1)$$

$$b = \frac{\Sigma Y - a \Sigma X}{n} \quad (2.2)$$

Знаючи a та b, вирішували рівняння відносно X:

$$X = \frac{Y + b}{a} \quad (2.3)$$

Послідовно підставляли у формулу (1) значення Y, яке дорівнює 50 % і знаходили DL_{50} . Клінічні спостереження протягом досліді проводили, реєструючи терміни можливого розвитку токсикозу та загибель тварин. На 28-му добу досліді по 6 щурів з групи зважували і декапітували, за умов легкого ефірного наркозу, відбирали кров для подальших гематологічних і біохімічних досліджень, а також проводили патологоанатомічний розтин. Визначали коефіцієнти маси внутрішніх органів (легені, серце, печінки, селезінки, нирок) загальнопринятими методами.

Для гістологічних досліджень відбирали тонкий кишечник та стегнові кістки. Стегнові кістки були виділені відразу після евтаназії тварин. Остеометричні параметри кісток визначали на основі вимірювань маси, довжини та геометричних параметрів

стовбура: площі перерізу та індексу [215].

Фрагменти дистальної частини стегнової кістки фіксували у формаліні, декальцифікували у розчині ЕДТА та вкладали у парафінові блоки. Підготовлені гістологічні предметні шкла фарбували трихромним методом Массона-Гольднера для оцінки мікроархітектури трабекулярної кістки [216]. Гістоморфометричний аналіз проводили на основі записаних мікроскопічних зображень за допомогою програми графічного аналізу зображень ImageJ (Національний інститут охорони здоров'я, США). Визначали фактичний об'єм трабекулярної кістки (BV / TV), товщину (Tb.Th) та кількість трабекул (Tb.N) в епіфізі та метафізі [217].

Тест на вигин кісток середнього діафіза у 3-точковому вимірі виконували на універсальному приладі Zwick Z010 (Zwick GmbH & Company KG, Ulm, Німеччина), оснащеному вимірювальною голівкою діапазону дії 10 кН та з'єднаному з комп'ютером TestXpert II 3.1 програмне забезпечення (Zwick GmbH & Company KG, Ulm, Німеччина). На основі записаних кривих силу-деформації та виміряних остеометричних параметрів визначали граничні значення сили, напруги та пружної деформації, а також значення сили розриву, відповідного екстремального напруження та деформації кістки [218]. Ступінь мінералізації кісток визначали на основі денситометричних вимірювань мінеральної щільності кісткової тканини (МПКТ) з використанням методу подвійного енергетичного рентгенівського поглинання (Хологик, США) та шляхом визначення вмісту золи після мінералізації кісток у муфельній печі за температури 650°C.

Препарати для гістологічних досліджень виготовляли із зрізів дванадцятипалої кишки та тонкого кишечника, взятих відразу після евтаназії тварин, фіксованих у формаліні та парафіні. Слайди фарбували трихромним методом Массона-Гольднера для ідентифікації та контурного аналізу ворсинок та кишкових залоз [219]. Гістоморфометричну оцінку проводили на основі записаних мікроскопічних зображень. Отримані фотографії аналізували за допомогою ImageJ. Вимірювали розміри кишкових ворсин і залоз (крипти) (відповідно висоту, глибину та ширину), на основі яких визначали площу всмоктування за методом, описаним Kisielinski et al. [217, 220]. Проводили статистичний аналіз отриманих результатів з використанням t-критерію

Стьюдента, розрахунку середніх значень та стандартних відхилень.

2.6 Визначення гострої та хронічної токсичності дезінфікуючого засобу при введенні в шлунок білим мишам

Гостру токсичність дезінфектанту «Індез» вивчали на 30 статевозрілих білих мишах обох статей масою 18-20 г, які були підібрані за принципом аналогів та розділених по 10 голів у клітці. Тваринам вводили дезінфектант за допомогою металевого зонду в шлунок до годування одноразово в дозах від 500, 700 та 2500 мг/кг.

Після введення досліджуваного засобу спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. При цьому, враховували дозу та кількість мишей, які загинули та вираховували параметри їх середньосмертельної дози (DL_{50}) за методом Г. Кербера.

Розрахунок DL_{50} проводили згідно формули: $DL_{50} = LD_{100} - \sum(Z * D) / n$,

де: Z – половина суми числа тварин, які загинули в дослідах з використанням двох останніх доз;

де: D – різниця числового значення двох доз, які стоять поруч;

n – кількість тварин у кожній групі;

DL_{50} – доза від якої загинуло 50 % тварин;

DL_{100} – доза від якої загинуло 100 % тварин.

Вивчення токсичності у хронічному досліді проводили на 60 статевозрілих білих мишах, обох статей масою 20-30 г, які були підібрані за принципом аналогів та розділених на три групи (контрольну і 2 дослідні) по 20 голів у кожній. Тварини утримувалися на стандартному раціоні (з вільним доступом до води). Препарат «Індез» вводили щоденно по 0,5 мл, внутрішньошлунково, за допомогою зонда з тупим кінцем. Тварини I групи (контрольної) отримували по 0,5 мл фізрозчину; дослідні групи мишей отримували $1/20 DL_{50}$ та $1/30 DL_{50}$, відповідно, деззасобу «Індез»: II група – 57,5 мг/кг; III група – 38,3 мг/кг.

Клінічні спостереження протягом досліду проводили, реєструючи терміни можливого розвитку токсикозу та загибель тварин. На 10-ту, 20-ту та 30-ту доби по 5 мишей із кожної групи зважували і декапітували, за умов легкого ефірного наркозу, відбирали кров для подальших гематологічних і біохімічних досліджень, а також проводили патологоанатомічний розтин визначали коефіцієнти маси внутрішніх органів (печінки, селезінки, нирок) загальнопринятими методами.

Отриману гепаринізовану кров від мишей центрифугували при 3000 об. протягом 15 хв., плазму відділяли, а еритроцити 2 рази промивали охолодженим фізіологічним розчином з наступним центрифугуванням при 3000 об. протягом 15 хв. Еритроцити використовували для визначення еритроцитарного індексу інтоксикації [214, 221].

Вивчення токсикологічних показників проводили на 20-ту і 30-ту доби досліду. Антитоксичну функцію печінки визначали методом тіопенталової проби (Гацура В.В., 1974). Для цього мишам внутрішньо-шлунково вводили 1% розчин тіопенталу натрію у дозі 15 мг/кг. Встановлювали середню тривалість сну мишей кожної групи.

Вивчення реакцій поведінки білих мишей проводили тестом «відкритого поля» за А.П. Маркелем (1976). Для цього було відібрано по 5 тварин із кожної групи, всі тварини відрізнялися великою варіабельністю реакцій поведінки. Основний показник тесту обрали реакцію поведінки горизонтального пересування, тобто рухову активність тварин по горизонталі протягом 10 хв. та їх перебування в умовах «відкритого поля». Реакцію поведінки мишей оцінювали за кількістю пересічених квадратів, заглядань у нірку, вмивань та вставань на задні лапки.

2.7 Вивчення місцево-подразнюючої дії на шкірі кроля

Експериментальні дослідження при вивченні дермо-некротичної дії дезінфікуючого засобу проводили на трьох кролях масою тіла 2-2,5 кг. В день проведення дослідження, у кролів в ділянці лопатки, вистригали шкіру розміром 6х6 см. Правий бік використовували для аплікації дезінфектанту «Індез», а лівий – для контролю. Досліджуваний засіб наносили відкритим способом за температури навколишнього

середовища 19-23°C. На попередньо підготовлену ділянку шкіри кроля дворазово наносили дезінфектант «Індез» та рівномірно розподіляли на поверхні шкіри. Площа нанесення становила 6 x 9 см (54 см²) в об'ємі 2,5 см³ на 1 кг маси тварини (0,1 см³ на 1 см²). На ділянку зліва (контроль) аналогічно наносили дистильовану воду. Дослідних тварин розміщували в індивідуальних клітках, а для попередження попадання речовини до органів травлення на шию одягали комірць, який знімали через 3 доби. Наявність болючості в ділянці аплікації визначали за реакцією тварини на пальпацію. Функціональний стан шкіри в ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю прояви еритеми чи набряку, інтенсивність яких оцінювали в балах за лінійкою С. В. Суворова: 0 балів – відсутність еритеми; 1 бал – слабке 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.

2.8 Вивчення шкірно-резорбтивної дії на білих щурах

Дослідження шкірно-резорбтивної дії Індезу проводили на 5 білих щури, масою 200–220 г з непошкодженою шкірою на хвості. З метою усунення бруду за добу до досліду хвіст кожної тварини ретельно мили теплою водою з милом. На період досліду хвосту тварин занурювали на 2/3 довжини в пробірку об'ємом 10 мл з досліджуваним засобом, пробірки ставили на водяну баню за температури 28–30 °С. Самих тварин фіксували в спеціальних станках. Для виключення можливого вдихання парів речовини тварини були розташовані під витяжкою, опускаючи дверцята шафи на штатив, при цьому, у витяжній шафі знаходився лише хвіст тварини, занурений у пробірку. Тривалість експозиції – 4 години. Спостереження тривало протягом 3 тижнів. При цьому, враховувалися показники реакції на шкірі щура спричинені досліджуваним засобом та контролювали його використану кількість.

2.9 Вивчення місцево-подразнюючої дії на кон'юнктиву в кроля

При дослідженні шкідливої дії Індезу на слизову оболонку ока було використано 6 кролів. Для приготування суспензії попередньо зважували 0,5 г дезінфектанту, висипали у пробірку, об'ємом 100 мл, доводили об'єм до 10 мл дистильованою водою, струщували 3 хв., центрифугували 5 хв., відбирали надосадову рідину, фільтрували доводили об'єм до 50 мл і в подальшому застосовували як суспензію для дослідження. Суспензію вносили по 2 краплі у кон'юнктивальний мішок правого ока. При внесенні відтягували внутрішній кут кон'юнктивального мішка, потім протягом 1 хвилини притискали слізно-носовий канал. Ліве око слугувало контролем.

Як додатковий метод використовували, Інdez в нативному вигляді за допомогою шпателя наносили на слизову оболонку ока кроля. Після внесення засобу через 1, 24, 48, 72 години та до 14-ти діб проводили ретельний огляд очей. Оцінку шкідливої дії досліджуваної речовини на слизову оболонку ока проводили за появою вираженої гіперемії, набряку, виділень згідно з бальною системою.

2.10 Вивчення токсичності при інгаляції на мурчаках

Дослідження інгаляційної токсичності проводили на 10 мурчаках, масою тіла 0,380-0,400 кг. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин дослідних групи розділили на 4 клітки по 5 тварин. Клітки I та II були продезінфіковані деззасобом «Індез». Підстилку двох інших кліток (III та IV) щоденно обробляли Індезом під час перебування в них тварин. В контрольній групі мурчаків (V та VI клітка) не проводили обробок, вони були розміщені в іншій кімнаті. За тваринами спостерігали впродовж 14-ти діб і контролювали відхилення показників клінічного стану від фізіологічного норми .

2.11 Вивчення сенсibiliзуючої дії на мурчаках

Сенсibiliзуючі властивості вивчали на 10 мурчаках. З правого боку тварини, після проведення відповідних підготовчих процедур, протягом 20-ти діб щоденно наносили разову аплікацію нативного деззасобу «Індез». Лівий бік слугував контролем.

Функціональний стан шкіри в ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю проявів еритеми та набряку, інтенсивність яких оцінювали в балах за лінійкою С. В. Суворова: 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 [208].

2.12 Бактеріологічні дослідження комплексного дезінфікуючого засобу «Індез», визначення бактерицидного розведення

Дослідження ефективності нового, комплексного, дезінфікуючого засобу «Індез» проводили згідно методичних рекомендацій «Методи визначення та оцінка показників безпеки і якості дезінфікуючих та мийно-дезінфікуючих засобів, що застосовуються під час виробництва, зберігання, транспортування та реалізації продукції тваринного походження» [203, 236].

Приготування бульйонних культур тест-об'єктів. Бульйонну культуру кишкової палички та золотистого стафілококу готували одночасно з розчинами дезінфектанту. У колбу вносили 25 см³ бульйону та 0,25 см³ добової бульйонної культури мікроорганізму. Далі у колби вносили з інтервалами в 30 сек. по 0,5 см³ 24-годинної бульйонної культури випробуваних мікроорганізмів. Після 10-хвилинного витримання із колб брали проби і переносили їх у пробірки з бульйоном. Повторний посів на бульйон робили з інтервалом кожні 30 хвилин. Вперше посіви переглядали через 10 годин, а остаточно – через 6-7 діб. Досліджуваний засіб «Індез» і кристалічну карболову кислоту (фенол) розчиняли у співвідношенні 1:50 та робили наступні розведення. Отримували два ряди колб: в першому – колби з розчином досліджуваного деззасобу «Індез», в другому – розчин фенолу.

Для того щоб отримати більш точні дані, розчини у всіх колбах підігрівали на водяній бані до температури 37°C і залишали за такої температури протягом усього досліджу.

Приготування розчину комплексного засобу «Індез». Початкова концентрація Індезу була 1:50 з прогресуючим зменшенням діючої речовини в кожній наступній колбі. У першу колбу вносили 10 см³ Індезу основного розведення 1:50, в інші – по 10 мл стерильної дистильованої води.

В другу колбу вносили 25 см³ основного розведення (1:50) мірним циліндром об'ємом 25 см³, добре змішували його з водою, відливали в той же циліндр 25 см³ і переносили це розведення в наступну третю колбу. Знову добре змішували, відливали в той же циліндр 25 см³ і переносили в четверту колбу і т.д. з останньої колбочки 25 см³ виливали.

Схема приготування концентрацій робочих розчинів всіх наступних розведень наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Схема розведення розчину та концентрація в ньому комплексного дезінфікуючого засобу «Індез»

№ колби	Розведення	Концентрація, %	№ колби	Розведення	Концентрація, %
1	1:50	2,00	16	1:7778,4	0,0127
2	1:70	1,428	17	1:10889	0,0091
3	1:98	1,020	18	1:15245,7	0,0065
4	1:137,2	0,728	19	1:21343,4	0,0046
5	1:192,1	0,520	20	1:29881,5	0,0025
6	1:268,9	0,371	21	1:41834,1	0,0024
7	1:376,5	0,265	22	1:58567,8	0,0019
8	1:527,1	0,189	23	1:81994,8	0,0012
9	1:737,9	0,135	24	1:114794,8	0,00087
10	1:1033,1	0,096	25	1:160710,0	0,00060
11	1:1464,3	0,068	26	1:224994,0	0,00044
12	1:2024,8	0,049	27	1:314991,5	0,00031
13	1:2834,7	0,035	28	1:440988,2	0,00022
14	1:3968,6	0,025	29	1:617383,5	0,00016
15	1:5566,0	0,0178	30	1:864336,9	0,00011

2.13 Визначення фенольного коефіцієнта

Фенольний коефіцієнт вказує в скільки разів бактерицидне розведення даного дезінфікуючого засобу більше або менше бактерицидного розведення еталонного зразка фенолу, що дає можливість порівняти результати дослідів проведені з різними засобами.

В процесі проведення досліджень використовували хімічно чисту кристалічну карболову кислоту (фенол) без домішок води і комплексний засіб «Індез». Розчиняли у співвідношенні 1:50, і з цього розчину робили наступні розведення. У першу колбу вносили 10 см³ дезінфікуючого засобу «Індезу» основного розведення 1:50, в інші – по 10 мл стерильної дистильованої води. В другу колбу вносили 25 см³ основного розведення (1:50) мірним циліндром об'ємом 25 см³, добре змішували його з водою, відливали в той же циліндр 25 см³, і переносили це розведення в наступну третю колбу, знову добре змішували, відливали в той же циліндр 25 см³ і переносили в четверту колбу і т.д. з останньої колбочки 25 см³ виливали.

Отримували два ряди колб: в одному ряду – колби з розчином фенолу, а в іншому – з розчином досліджуваного засобу «Індез». Виготовлену 2-мільярдну суспензію вносили у колби по 0,5 см³ з інтервалом у 35 сек. У колби з розчином карболової кислоти суспензію додавали, починаючи з першого розведення (1:50), а в колби з випробовуваним засобом додавали 6-8 розведень, що знаходились у межах встановленого в досліді бактерицидного розведення. Одразу після внесення мікробної суспензії струшували колби та через 10 хв. і 30 хв. платиновою петлею відбирали проби для посіву. З метою отримання більш точних даних приготовані розчини у колбах підігрівали на водяній бані до температури 37°C і залишали за цієї температури протягом дослідів.

Для одержання достовірних результатів дослід повторювали 5 разів. По завершенню дослідів проводили обчислення середнього бактерицидного розведення фенолу і досліджуваного засобу «Індез» окремо за 10-ти і 30-ти хвилинної експозиції.

Одержані показники бактерицидного розведення досліджуваного дезінфікуючого засобу за 10-ти і 30-ти хвилинної експозиціях ділили на показники бактерицидного

розведення фенолу також за 10-ти і 30-ти хвилинної експозиції. Одержані величини додавали і ділили на 2. Отримана в результаті поділу цифра становила фенольний коефіцієнт досліджуваного засобу, що показувало, у скільки разів досліджуваний засіб діяв сильніше чи слабше від фенолу.

2.14 Дослідження антимікробної активності за умов використання різних тест-об'єктів

Перед початком досліду стерильні тест-об'єкти, приготовані відповідно до методики, клали в металеві кювети і наносили на них суміш мікробної тест-культури з розрахунку на 1 тест-об'єкт 1 см^3 2-мільярдної мікробної агарової суспензії. Суміш рівномірно наносили на площі 100 см^2 , при цьому, по периметру залишали чистою смужку шириною в 1 см. Після цього пластинки залишали в горизонтальному положенні при кімнатній температурі на 1-1,5 години до повного висихання.

2.15 Вивчення фунгіцидної дії

Визначення фунгіцидної дії деззасобу «Індез» було проведено згідно загальноприйнятих методик. Для визначення чутливості нами обрані наступні методи – метод розведень дезінфектанту та метод з використанням паперових дисків. У дослідях були використані штами мікроміцет родів *A. niger*, *P. citrinum* та *F. moniliforme*. Культури мікроскопічних грибів вирощували на скошеному агарі Сабуро упродовж 7 діб за температури 25°C , після чого проводили їх змив ізотонічним розчином натрію хлориду. Для вивчення фунгіцидної активності деззасобу готували водні розчини дезінфектанту в 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5 %-ій концентрації та змиви суспензії спор з 7-добових культур грибів родів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, які містили 120 діаспор у $1/5 \text{ см}^3$ (робоче розведення). Окремо готували та автоклаували поживне середовище Чапека, на яке висівали попередньо розведені робочі розчини грибів *A. niger*, *P. citrinum* та *F. moniliforme* у кількості 0,2 мл. Після нанесення культур грибів, чашки Петрі зберігали ще протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Заздегідь приготовані стерильні диски фільтрувального паперу, вирізалися діаметром до 5 мм і змочувалися водними розчинами дезінфектантів у відповідних

концентраціях в об'ємі 1мл на кожен диск. Після чого, диски розкладали стерильним пінцетом на попередньо посіяні чашки Петрі. Першу інтерпретацію результатів проводили через 5 діб, а остаточну через 10 діб. При цьому враховували діаметр зони затримки росту плісневих грибів, навколо просочених дисків з допомогою лінійки.

2.16 Клінічні дослідження комплексного дезінфікуючого засобу «Індез».

Виробничі випробування ефективності у птахівничому господарстві

Виробничі випробування проводили упродовж осінньо-зимового періоду на базі господарства ФГ «Птиця» (с. Репехів Жидачівського р-ну Львівської області). В процесі виконання досліду використовували курей-бройлерів 2-х пташників, де в кожному було приблизно по 10000 голів, кросу Cobb, які утримувались підлоговим методом на глибокій незмінній підстилці. Досліджуваний засіб «Індез» застосовували для дезінфекції приміщення пташника, де утримувались курчата методом рівномірного посипання поверхні з розрахунку: перше посипання 80 г/м², а наступні – один раз на тиждень 50 г/м².

Перед і після застосування деззасобу «Індез» проводили заміри загальної бактеріальної забрудненості, і в т.ч. санітарно-показової мікрофлори (коліформ бактерій) пташників, а також вивчали вплив дезінфектанту на морфологічні та біохімічні показники крові птиці. Кров для морфологічних і біохімічних досліджень відбирали вранці перед годівлею, шляхом пункції підкрильцевої вени на 10-ту та 20-ту доби досліду. У крові курей-бройлерів визначали морфологічні показники, а у сироватці крові визначали: вміст загального білка, білкових фракцій, рівень білірубіну, активність лужної фосфатази (ЛФ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ). Критерієм ефективності санації деззасобом, що за показником токсичності та іншими характеристиками може бути використаний для дезінфекції в присутності тварин, є зниження кількості мікробних клітин на поверхнях і повітрі приміщення. Ефективним вважається такий дезінфікуючий засіб, який забезпечує зниження мікробного обсіменіння досліджуваних об'єктів не менше як на 90 %.

2.17 Вивчення ефективності дезінфікуючого засобу «Індез» у порівнянні з деззасобом «Сталосан Ф»

Виробничі випробування комплексного дезінфектанту «Індез» проводили на базі господарства ТОВ «Універсалік», Львівська обл., Городоцький р-н, с. Керниця. В процесі виконання досліду у секції дорощування використовували поросят, породи велика біла, одномісячного віку, відлучених від свиноматок у віці 30 діб, розміщених у 2-ох свинарниках, контрольний і дослідний площею по 2000 м², по 250 гол у кожному. Групи формували за принципом аналогів, фізіологічно і клінічно здорових тварин, масою тіла 14-16 кг. Умови утримання, тип та режим годівлі були ідентичними, що відповідали даному віку поросят. Прибирання в станках проводилося механічним методом. Перед постановкою на дорощування їх зважували, розміщали по 30 голів у клітку. Контролювали параметри мікроклімату у свинарниках. В приміщеннях розміщували тест-об'єкти, які експериментально були інфіковані мікроорганізмами *E. coli* та *S. aureus* у розведенні, що відповідало 2 млрд/см³.

З метою розробки режимів проведення дезінфекції у свинарнику дезінфікуючим засобом «Індез» та для порівняння його ефективності використовували альтернативний, відомий дезінфектант «Сталосан Ф».

Приміщення перед дезінфекцією добре очищали, мили водою. В дослідному свинарнику за три доби до комплектації груп тварин, проводили першу дезінфекцію використовували «Індез» методом рівномірного посипання поверхні кліток з розрахунку 80 г/м². Протягом першого місяця дорощування в присутності поросят для дезінфекції використовували «Індез» з розрахунку 50 г/м² – раз в тиждень.

В контрольному свинарнику першу дезінфекцію проводили за три доби до комплектації груп тварин використовували відомий подібний дезінфектант «Сталосан Ф» з розрахунку 50,0 г/м² поверхні підлоги – 3 дні поспіль, потім один раз в тиждень у присутності тварин з нормою витрати 50,0 г/м². Змиви брали з

поверхонь до дезінфекції та через 3 доби після. Протягом дослідів за тваринами проводили постійне клінічне спостереження.

Результати проведених досліджень опрацьовувались на комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel for Windows; отримані числові дані оброблені статистично за допомогою методу Фішера-Стьюдента з урахуванням середніх арифметичних величин (M), середньої квадратичної помилки (m) і ступеня вірогідності різниці (p) між показниками. Цифрові величини біохімічних показників крові виражали в одиницях Міжнародної системи СІ [232, 233]. На основі проведених досліджень було розроблено нормативні документи: ТУ У та оформлене реєстраційне досьє на дезінфікуючий засіб.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Розробка методу визначення трийодметану в сухому комплексному дезінфікаційному засобі «Індез»

Оскільки, до складу дезінфікаційного засобу «Індез», крім трийодметану входять солі феруму, запропоновану Фармакопеею США методику використати було неможливо, через вплив останнього на ідентифікацію точки еквівалентності. В Європейській Фармакопеї та Державній фармакопеї України відсутні статті щодо визначення цієї сполуки як в субстанції так і в готовій лікарській формі. Нами була розроблена методика спектрофотометричного визначення трийодметану, яка ґрунтується на здатності розчинів цієї хімічної сполуки поглинати світло в УФ-ділянці спектру, а саме за 340 ± 2 нм.

У табл. 3.1 подані метрологічні характеристики запропонованої методики.

Таблиця 3.1

Метрологічні характеристики методики спектрофотометричного визначення трийодметану

Діапазон лінійності, мкг/мл	12 – 37
Рівняння графіка, C , мкг/мл	$A = -0,049 + 0,028 \cdot C$
Межа виявлення, $C_{\text{мін}}$, мкг/мл	3,5
Межа визначення, $C_{\text{н}}$, мкг/мл	11,7
Коефіцієнт кореляції, R^2	0,9997

На рис. 3.1 наведено електронні спектри світлопоглинання розчинів трийодметану стандартного зразка та розчину трийодметану вилученого із зразка біоциду. Отримані дані свідчать, що методика дозволяє якісно ідентифікувати та кількісно визначити вміст трийодметану в сухому дезінфекційному засобі «Індез».

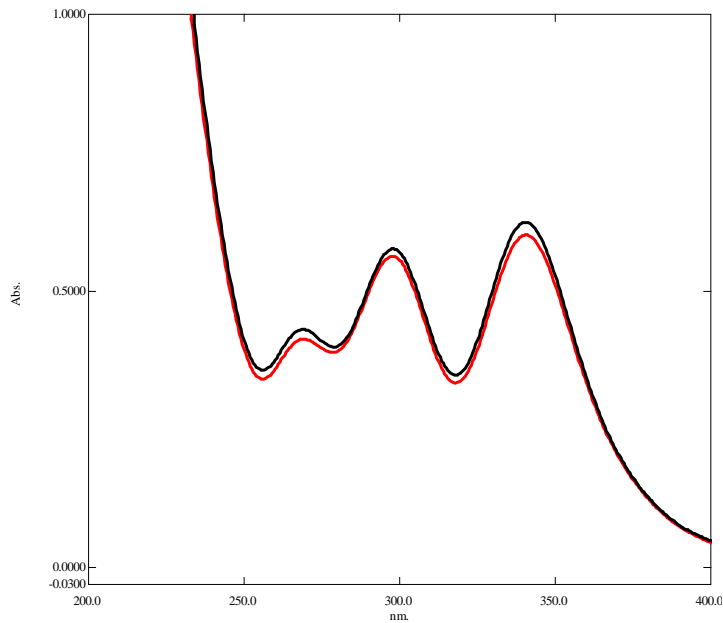


Рис. 3.1 Електронні спектри світлопоглинання розчинів трийодметану стандартного зразка (червоний) та розчину трийодметану вилученого з зразка препарату (чорний)

На рис. 3.2 наведено графік лінійної залежності величини аналітичного сигналу від концентрації трийодметану.

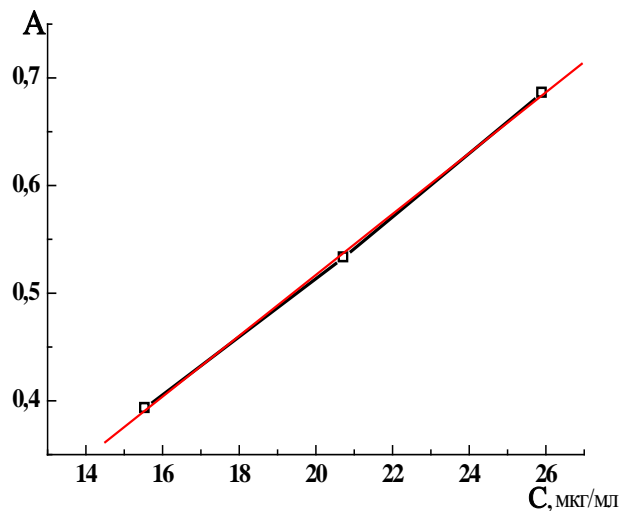


Рис. 3.2 Графік лінійної залежності величини аналітичного сигналу від концентрації трийодметану

Методика спектрофотометричного визначення трийодметану

1. Обладнання, реактиви, матеріали.

– ваги лабораторні загального призначення, класу точності 2 з найбільшою межею зважування 50 г або 200 г та точністю 0,0005 г згідно з ГОСТ 24104, або з

аналогічними характеристиками будь-якого виробництва;

- спектрофотометр, будь-якого типу, з діапазоном вимірювання поглинання в області спектру від 200 нм до 500 нм згідно з чинною нормативною документацією;

- кювети квадратні кварцові з довжиною оптичного шляху 1 см згідно з ГОСТ 20903;

- піпетки з однією відміткою номінальним об'ємом 10 см³ згідно з ГОСТ 29169;

- колби мірні місткістю 25 та 50 см³ згідно з ГОСТ 1770;

- трийодметан стандартний зразок (СЗ трийодметану), забезпечений сертифікатом якості, або сертифікований йодоформ стандартний зразок (СЗ) другого порядку згідно з ДФУ 2.0;

- етанол 96% згідно з ДФУ 2.0.

2. Підготовка до проведення контролювання.

2.1 Приготування робочого розчину досліджуваного зразка засобу (РДЗ).

Зважували 5 г біоциду (точна наважка), змішували в центрифужній пробірці місткістю 50 мл з 25 мл етанолу 96%, струшували 5 хвилин, центрифугували зі швидкістю 4000 об/хв. Надосадову рідину переносили в мірну колбу місткістю 50 мл. Осад ще раз струшували з 25 мл етанолу 96% і центрифугували ідентично. Надосадову рідину об'єднували. Доводили до мірної риски етанолом.

2.2 Готування розчину робочого стандартного зразка трийодметану (РСЗ).

Близько 25 мг СЗ трийодметану (точна наважка) розчиняли у 30 мл етанолу 96%, доводили об'єм цього розчину до мітки тим самим розчинником в мірній колбі місткістю 50 мл та перемішували. 5 мл цього розчину доводили до мітки етанолом 96% в мірній колбі місткістю 25 мл.

Одержаний розчин РСЗ містив 0,1 мг СЗ трийодметану в 1 мл (0,01%) і придатний був упродовж 1 дня.

3. Проведення випробування.

3.1 Ідентифікація трийодметану.

Реєстрували електронні спектри абсорбції розчинів РСЗ та РДЗ трийодметану в діапазоні довжин хвиль від 250 нм до 500 нм в кварцовій кюветі з довжиною оптичного

шляху 1 см, як розчин порівняння використовували ізопропанол. Електронні спектри розчинів РСЗ та РДЗ трийодметану повинні бути ідентичними в діапазоні довжин хвиль від 250 нм до 500 нм та виявляти максимум поглинання при довжині хвилі $\lambda = (340 \pm 2)$ нм, використовуючи етанол 96 %, як розчин порівняння. Паралельно, за вказаних умов, вимірювали оптичну густину розчину РСЗ трийодметану.

3.2 Визначення кількісного вмісту трийодметану.

Вимірювали оптичну густину розчину РДЗ за довжини хвилі $\lambda = (340 \pm 2)$ нм в кварцовій кюветі з довжиною оптичного шляху 1 см, використовували етанол 96% як розчин порівняння. Паралельно, за вказаних умов, вимірювали оптичну густину розчину РСЗ трийодметану.

4. Обробка результатів.

Вміст трийодметану (X), у %, у порошку розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_{РДЗ} \times m_{СЗ} \times P_{СЗ}}{A_{РСЗ} \times m_{ДЗ} \times 100}$$

$m_{СЗ}$ – маса (точна) наважки СЗ йодоформу, використана для приготування розчину його РСЗ, мг;

$m_{ДЗ}$ – маса наважки досліджуваного зразка, що містить трийодметан, г;

$A_{РСЗ}$ – значення оптичної густини РСЗ трийодметану;

$P_{СЗ}$ – вміст чистої речовини трийодметану у стандартному зразку згідно з сертифікатом якості фірми-виробника, %;

$A_{РДЗ}$ – значення оптичної густини РДЗ препарату;

100 – фактор перерахунку значення РСЗ з відсотків у частці одиниці.

Отже, отримані дані свідчать, що розроблена нами методика дозволяє якісно ідентифікувати та кількісно визначити вміст трийодметану у сухому комплексному дезінфекційному засобі «Індез». Досліджено умови вилучення трийодметану з дезінфекційного засобу, зокрема, максимальний аналітичний сигнал досягається після дворазового екстрагування трийодметану етанолом. Встановлено, що присутні в деззасобі неорганічні солі не впливають на його визначення.

кольору із специфічним запахом, добре розпилюється. До його складу входять трийодметан (йодоформ), залізо сірчаноокисле (II) (залізний купорос), окис Цинку, сірчаноокисла мідь, діоксид кремнію, цеоліт, активні ефірні масла, комплекс поверхнево активних речовин і регуляторів рН, допоміжні речовини.

Стабільність дезінфікуючого засобу «Індез» визначали у процесі зберігання за кімнатної температури та температури побутового холодильника. Дослідження проводили один раз у місяць упродовж 24 місяці. У процесі зберігання контролювали за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і бактеріологічних методів. Визначали наступні показники: зовнішній вигляд, середню масу, вміст вологи, золи, сорбційну активність, однорідність, вміст трийодметану у перерахунку на Йод, Цинку, Заліза, Міді згідно методів контролю та порівнювали з вихідними даними.

Результати дослідження стабільності сухого деззасобу «Індез» в процесі зберігання представлені в таблицях 3.4; 3.5.

Таблиця 3.4

Результати дослідження стабільності сухого деззасобу «Індез» в процесі зберігання за кімнатної температури

Умови зберігання	Дата аналізу	Опис	Зовнішній вигляд	Вміст досліджуваних показників					
				Волога, %	Зола, %	Йод, мг/кг	Залізо, мг/кг	Цинк, мг/кг	Мідь, мг/кг
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Зберігання за кімнатної температури	05.09.16.	відповідає	однорідний	7,98	92,43	1420,09	445,11	1625,45	624,87
	07.10.16.	—	—	7,97	92,35	1420,03	445,10	1624,97	624,53
	01.11.16.	—	—	7,83	92,33	1420,05	444,91	1624,94	624,05
	02.12.16	—	—	7,71	92,74	1420,02	444,99	1625,41	624,81
	05.01.17	—	—	7,93	92,69	1419,95	444,93	1625,42	624,51
	06.02.17	—	—	7,85	92,46	1420,09	444,95	1624,95	624,04
	03.03.17	—	—	7,88	92,81	1420,11	444,09	1624,97	624,58
	03.04.17	—	—	7,74	92,14	1419,92	445,03	1624,95	624,81
	05.05.17	—	—	7,38	92,29	1420,03	445,05	1625,36	624,34
	05.06.17	—	—	7,92	92,34	1420,01	445,05	1625,37	624,12
	03.07.17	—	—	7,89	92,58	1420,04	445,03	1625,42	624,46
	02.08.17	—	—	7,83	92,41	1419,96	445,04	1625,44	624,41
	04.09.17	—	—	7,96	92,39	1420,05	445,06	1624,96	624,73
<i>Продовження таблиці 3.4 на наступному аркуші</i>									

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	02.10.17	—"	—"	7,81	92,43	1420,04	444,94	1624,93	624,56
	01.11.17	—"	—"	7,78	92,38	1420,05	445,02	1624,98	624,65
	04.12.17	—"	—"	7,71	91,94	1419,94	445,05	1624,97	624,74
	11.01.18	—"	—"	7,57	92,41	1419,97	445,09	1624,95	624,69
	05.02.18	—"	—"	7,92	92,39	1419,99	445,03	1625,04	624,75
	05.03.18	—"	—"	7,75	92,42	1419,88	445,04	1625,06	624,59
	02.04.18	—"	—"	7,59	92,43	1420,03	445,08	1625,03	624,66
	10.05.18	—"	—"	7,84	92,41	1420,29	445,01	1624,98	624,54
	04.06.18	—"	—"	7,54	92,48	1420,06	445,06	1625,04	624,39
	02.07.18	—"	—"	7,67	92,43	1420,06	444,95	1625,09	624,49
	06.08.18	—"	—"	7,58	92,42	1419,91	445,07	1625,07	624,22
	03.09.18	—"	—"	7,72	92,24	1420,03	444,97	1625,36	624,81
	03.10.18	—"	—"	7,53	92,41	1420,06	444,93	1625,43	624,73

Результати дослідження стабільності сухого деззасобу «Індез» в процесі зберігання за умов температури побутового холодильника наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Результати дослідження стабільності сухого деззасобу «Індез» в процесі зберігання за температури побутового
холодильника**

Умови зберігання	Дата аналізу	Опис	Зовнішній вигляд	Вміст досліджуваних показників					
				Волога, %	Зола, %	Йод, мг/кг	Залізо, мг/кг	Цинк, мг/кг	Мідь, мг/кг
		однорідна суміш порошку, без механічних включень, бежево-сірого кольору, специфічного запаху	однорідний без комків і сталим забарвленням	не більше 10	не менше 90	не менше 1400	не менше 420	не менше 1600	не менше 620
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Зберігання в побутовому холодильнику	05.09.16	відповідає	однорідний	7,96	93,48	1420,82	445,84	1625,65	624,94
	07.10.16	—"	—"	7,31	93,46	1419,98	423,96	1625,57	624,76
	01.11.16	—"	—"	6,38	93,48	1419,97	447,98	1625,58	624,84
	02.12.16	—"	—"	7,76	93,44	1420,56	442,39	1624,99	624,74
	05.01.17	—"	—"	6,91	93,47	1420,65	445,43	1625,62	624,39
	06.02.17	—"	—"	7,89	93,44	1420,84	445,21	1625,58	624,91
	03.03.17	—"	—"	6,98	93,34	1420,72	445,89	1625,44	624,37
	03.04.17	—"	—"	7,73	93,44	1419,99	444,34	1625,43	624,54
	05.05.17	—"	—"	7,36	93,24	1420,73	445,32	1625,55	624,78
	05.06.17	—"	—"	7,75	93,34	1420,84	443,23	1625,59	624,69
	03.07.17	—"	—"	7,45	93,44	1420,63	445,98	1625,63	624,79
02.08.17	—"	—"	7,81	93,39	1420,86	445,21	1625,52	624,74	

Продовження таблиці 3.5 на наступному аркуші

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	04.09.17	—	—	7,79	93,43	1419,96	445,67	1625,47	624,12
	02.10.17	—	—	6,68	93,44	1420,51	438,94	1625,44	624,45
	01.11.17	—	—	7,54	93,47	1420,75	444,56	1625,47	624,28
	04.12.17	—	—	7,73	93,47	1420,84	442,76	1625,32	624,34
	11.01.18	—	—	7,39	93,41	1420,74	445,84	1625,54	624,45
	05.02.18	—	—	7,91	93,46	1420,54	443,45	1625,47	624,82
	05.03.18	—	—	6,77	93,48	1420,35	445,67	1625,49	624,93
	02.04.18	—	—	7,58	93,34	1420,63	445,02	1625,49	624,45
	10.05.18	—	—	7,27	93,44	1420,84	437,56	1625,35	624,33
	04.06.18	—	—	7,23	93,67	1420,87	445,94	1625,55	624,45
	02.07.18	—	—	6,74	93,39	1420,85	443,73	1625,35	624,56
	06.08.18	—	—	7,39	93,38	1420,88	448,76	1625,34	624,84
	03.09.18	—	—	7,54	93,43	1420,84	420,98	1625,58	624,32
	03.10.18	—	—	7,51	92,92	1420,79	437,45	1625,23	624,62

Отримані результати дослідження з визначення ефективності досліджуваного деззасобу «Індез» у процесі зберігання за умов кімнатної температури наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Дослідження бактерицидної дії Індезу в процесі зберігання за умов кімнатної температури, (M±m, n=5)

Дата аналізу	Діаметр зон інгібування росту мікроорганізмів			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
05.09.16	41,64 ± 0,13	29,86 ± 0,27	31,51±0,16	28,93±0,16
07.10.16	41,58 ± 0,15	29,81 ± 0,27	32,35±0,15	29,96±0,17
01.11.16	41,63 ± 0,16	28,78 ± 0,27	32,55±0,16	29,91±0,18
02.12.16	42,56 ± 0,13	28,82 ± 0,27	31,58±0,13	29,94±0,14
05.01.17	42,46 ± 0,11	29,88 ± 0,27	32,35±0,16	28,94±0,18
03.04.17	42,32 ± 0,13	28,83 ± 0,25	32,34±0,16	29,95±0,19
05.05.17	41,67 ± 0,14	28,87 ± 0,27	31,51±0,17	28,97±0,12
05.06.17	42,38 ± 0,15	28,76 ± 0,26	32,43±0,16	29,94±0,18
03.07.17	42,61 ± 0,13	28,78 ± 0,27	32,22±0,18	29,98±0,16
02.08.17	42,26 ± 0,13	27,45 ± 0,24	32,63±0,16	29,93±0,13
04.09.17	42,46 ± 0,13	28,89 ± 0,27	31,61±0,15	28,94±0,14
02.10.17	42,16 ± 0,14	27,48 ± 0,23	32,87±0,16	29,98±0,18
01.11.17	42,76 ± 0,13	28,28 ± 0,27	32,32±0,13	29,94±0,14
04.12.17	42,36 ± 0,12	28,88 ± 0,22	32,44±0,16	27,95±0,17
11.01.18	41,86 ± 0,16	27,18 ± 0,25	32,67±0,14	29,96±0,16
05.02.18	42,26 ± 0,13	28,56 ± 0,27	32,25±0,16	29,94±0,13
05.03.18	42,56 ± 0,13	28,39 ± 0,28	30,48±0,16	29,95±0,17
02.04.18	42,36 ± 0,17	28,84 ± 0,27	32,95±0,17	29,92±0,14
10.05.18	42,26 ± 0,13	27,22 ± 0,24	31,25±0,16	29,98±0,16
04.06.18	42,34 ± 0,13	26,45 ± 0,23	32,55±0,18	27,94±0,16
02.07.18	42,74 ± 0,18	28,27 ± 0,27	30,65±0,16	28,92±0,17
06.08.18	42,76 ± 0,12	26,32 ± 0,29	32,58±0,15	29,94±0,18
03.09.18	40,26 ± 0,13	28,43 ± 0,23	31,35±0,16	27,96±0,16
03.10.18	42,36 ± 0,18	28,22 ± 0,31	32,65±0,13	29,91±0,15

Як видно з отриманих результатів, наведених у таблиці 3.6. протягом всього періоду дослідження стабільності, суттєвих відхилень показників та змін в ефективності сухого комплексного деззасобу «Індез» не встановили.

Отримані результати з визначення ефективності деззасобу «Індез» у процесі зберігання за умов температури побутового холодильника наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Дослідження бактерицидної дії Індезу в процесі зберігання за умов температури побутового холодильника, (M±m, n=5)

Дата аналізу	Діаметр зон інгібування росту мікроорганізмів			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
05.09.16	41,65 ± 0,13	29,82 ± 0,26	32,35±0,16	29,93±0,16
07.10.16	42,68 ± 0,14	28,85 ± 0,27	32,55±0,17	28,89±0,15
01.11.16	41,63 ± 0,13	28,79 ± 0,25	33,45±0,16	29,95±0,16
02.12.16	42,69 ± 0,15	28,81 ± 0,27	32,64±0,17	29,87±0,17
05.01.17	42,59 ± 0,13	28,83 ± 0,25	31,35±0,16	28,94±0,16
06.02.17	41,58 ± 0,17	28,78 ± 0,24	32,35±0,18	29,96±0,18
03.03.17	42,53 ± 0,13	29,68 ± 0,28	33,55±0,15	27,93±0,16
03.04.17	42,54 ± 0,16	28,68 ± 0,27	32,45±0,17	29,87±0,15
05.05.17	41,62 ± 0,13	29,78 ± 0,26	32,65±0,16	29,85±0,14
05.06.17	42,87 ± 0,18	28,84 ± 0,28	32,75±0,15	29,91±0,16
03.07.17	42,67 ± 0,13	28,83 ± 0,26	32,35±0,16	28,97±0,17
02.08.17	42,62 ± 0,11	28,82 ± 0,27	31,65±0,17	28,94±0,16
04.09.17	41,68 ± 0,12	29,88 ± 0,27	32,85±0,16	29,89±0,15
02.10.17	42,57 ± 0,13	28,78 ± 0,28	31,25±0,15	29,86±0,16
01.11.17	42,52 ± 0,14	28,64 ± 0,27	32,45±0,17	29,94±0,17
04.12.17	41,66 ± 0,13	28,79 ± 0,26	32,85±0,15	28,93±0,16
11.01.18	41,65 ± 0,16	27,81 ± 0,25	32,25±0,14	28,99±0,16
05.02.18	42,63 ± 0,13	29,84 ± 0,27	31,45±0,16	29,91±0,14
05.03.18	42,68 ± 0,14	28,86 ± 0,29	32,65±0,17	29,94±0,16
02.04.18	42,55 ± 0,15	28,87 ± 0,27	32,54±0,15	29,98±0,17
02.07.18	41,55 ± 0,13	27,81 ± 0,26	32,52±0,17	27,87±0,15
06.08.18	41,63 ± 0,14	28,48 ± 0,27	31,65±0,16	29,91±0,16
03.09.18	42,58 ± 0,13	26,98 ± 0,28	32,85±0,15	27,97±0,17
03.10.18	40,57 ± 0,15	28,48 ± 0,26	32,45±0,15	29,94±0,16

Як видно з отриманих результатів, наведених у таблиці 3.7 за умов зберігання в побутовому холодильнику протягом всього періоду дослідження, суттєвих змін в ефективності, зниження бактерицидної активності деззасобу «Індез» не встановили.

Отже, досліджуваний засіб був достатньо стійким за умов зберігання кімнатної температури та побутового холодильника, при цьому зберігав свою бактерицидну активність до *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* та *P. aeruginosa* протягом 24 місяців.

3.3 Вивчення доклінічних властивостей сухого, комплексного дезінфектанту «Індез»

3.3.1 Вивчення гострої токсичності при введенні в шлунок білим щурам

Встановлення порогу гострої токсичної дії ветеринарного засобу «Індез» проводили на лабораторних тваринах. В залежності від введеної дози розвивались клінічні ознаки токсикозу. Внутрішньо-шлункове введення лабораторним щурам Індезу показано на рис. 3.3.



Рис. 3.3 Внутрішньо-шлункове введення лабораторним щурам Індезу

В умовах гострого дослідження визначали:

- а) ступінь токсичності Індезу (DL_{100} , DL_{50});
- б) орієнтовні дози Індезу для проведення хронічного дослідження з визначення кумулятивних властивостей.

Ознаки інтоксикації при одноразовому введенні розвивались протягом 1-3 діб. Результати клінічного спостереження, за перорального введення, за умов вивчення впливу летальної дози Індезу на загальні функціональні показники щурів представлені в табл. 3.8.

Як видно з таблиці 3.8, через 1-3 години спостереження після перорального введення дезінфектанту було встановлено, що у щурів спостерігали задуху і пригнічення центральної нервової системи.

Таблиця 3.8

Вплив летальної дози деззасобу «Індез». за умов перорального введення, на загальні функціональні показники щурів

Показники	Час спостереження, год.		
	6	24	72
Реакції в поведінці:			
Рухова активність	-2	-1	-1
Збудженість	-3	-2	-1
Реактивність	-3	-2	-1
Агресивність	-2	-1	-1
Нервово-м'язові реакції:			
Тремор	0	0	0
Судоми при ході	-1	0	0
Реакція на больові подразнення	-1	-1	0
Сила хватки	-2	-1	0
Вегетативні реакції:			
Розмір зіниці ока	без змін		
Частота дихання	сповільнена		
Стан волосяного покриву	незначне скуйовдження		
Колір видимих слизових оболонок	незначна синюшність		
Частота випорожнення	без змін		
Кількість фекальних мас	незначне збільшення		
Консистенція фекальних мас	напіврідка		
Частота сечовиділення	без змін		
Колір сечі	без змін		
Частота скорочення серця	без змін		

Примітки: «0» – ефект відсутній; «-» – гальмування ефекту

Результати досліджень із встановлення DL_{50} , дози дезінфектанту «Індезу» на щурах-самках представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Встановлення DL_{50} деззасобу «Індез» для щурів-самок, ($M \pm m$)

Показники	Доза Індезу, мг/кг				
	800	900	1000	1100	1200
Загальна к-ть тварин, гол.	6	6	6	6	6
З них: вижило, гол.	6	4	4	1	0
загинуло, гол. (%)	0	2 (33,3)	2 (33,3)	5 (83,3)	6 (100)
Z		1,0	2,0	3,5	5,5
D	100	100	100	100	100
DZ		100	200	350	550

Необхідно відмітити, що більшість з тварин гинула впродовж першої доби. При подальших спостереженнях за тваринами, які вижили протягом 24 - 72 годин, виявляли динамічну атаксію, зниження рухової активності, підвищення збудливості, агресивність, зниження реакції на дотик та больові подразники, зменшення частоти дихання.

В результаті проведених досліджень встановлено, що токсичність дезінфектанту «Індез» клінічно проявлялась загибеллю тварин. Для щурів-самок DL_{50} становила $1000,0 \pm 35,0$ мг / кг маси тіла.

Результати досліджень з встановлення DL_{50} дезінфектанту «Індез» на щурах-самцях представлені в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Встановлення DL_{50} деззасобу «Індез» для щурів-самців, ($M \pm m$)

Показники	Доза, мг/кг				
	800	900	1000	1100	1200
Загальна к-ть тварин, гол.	6	6	6	6	6
З них: вижило, гол.	6	5	4	2	0
загинуло, гол. (%)	0	1 (16,6)	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)
Z	0,5		1,5	3,0	5,0
D	100	100	100	100	100
DZ	50		150	300	500

Як вказують отримані результати представлені в табл. 3.10 токсичність дезінфектанту «Індез» клінічно проявлялася загибеллю тварин, а середньолетальна доза для щурів-самців становила $DL_{50} = 1033,0 \pm 34,3$ мг/кг.

При проведенні патологоанатомічного розтину щурів було виявлено наступні зміни: стінки черевної порожнини гладкі, блискучі, зволожені; парієтальні та вісцеральні листки плеври гладенькі, блискучі, без характерних спайок та випотів; печінкова поверхня була гладкою та блискучою, мала незначну гіперемію; легенева тканина еластична, злегка гіперемійована, без потовщень; спостерігали відсутність випоту в перикарді, щодо міокарду та клапанів серця, то вони були не змінені. Виявляли характерні ознаки гіпоксії, які проявлялись розширенням коронарних судин, судин головного мозку, венозних синусів та переповнення їх кров'ю.

Оскільки, дезінфектант вводили в шлунок дослідних щурів металевим зондом, тому звертали особливу увагу на макроскопічні змін даного органа. У щурів

відмічали розтягування стінок шлунка та частини тонкого кишечника, слизова оболонка мала виражену складчастість та матовий оксамитовий колір. Вміст шлунка та тонкого кишечника було у вигляді непрозорої рідини. Товстий кишечник був без змін. Через два тижні, у щурів, які вижили, були ознаки загальної інтоксикації організму (загальне пригнічення, тремор м'язів, розлад рухової діяльності).

Отже, в процесі проведених досліджень встановлено, що згідно санітарно-гігієнічних норм СОУ 85.2–37–736:2011 за класом токсичності дезінфікуючий препарат «Індез» при внутрішньо-шлунковому введенні належить до IV класу – мало токсичні речовини, середньолетальна доза для щурів-самок DL_{50} становила $1000,0 \pm 35,0$ мг / кг маси тіла, середньолетальна доза для щурів-самців становила $DL_{50} = 1033,0 \pm 34,3$ мг/кг маси тіла.

3.3.2 Вивчення кумулятивних властивостей на білих щурах

Щурам дослідної групи препарат вводили перорально починаючи з $1/10 DL_{50}$, збільшуючи дозу, що 4 доби. Дослід тривав 28 діб. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в дозі 0,5 мл (рис. 3.4).



Рис. 3.4 Внутрішньо-шлункове введення дезінфектанту «Індез»

У результаті вивчення кумулятивних властивостей деззасобу «Індез» встановлено, що введення сумарної дози $54,6 \text{ см}^3 / \text{кг}$ маси тварини не викликає загибелі білих щурів. При введенні сумарної дози $61,3 \text{ см}^3/\text{кг}$ маси тіла одна тварина загинула, що становить 5 %. Загальні етапи проведення дослід з визначення коефіцієнта кумуляції деззасобу «Індез» наведена в табл. 3.11.

При подальшому введенні летальність становила на 18-ту добу

(сумарна доза 80,06 см³/кг) – 15 %, на 19-ту добу (сумарна доза 91,0 см³/кг) – 20 % та 21-ту добу (сумарна доза 101,77 см³/кг) – 45 %. При збільшенні дози до 9,883, тобто в 1,5 раза (139,8 см³/кг) на 22-гу добу летальність становила 80 %, а на 23-тю добу досліджень відмічали загибель 90 % лабораторних тварин, сумарна доза при цьому склала 1012,19 см³/кг.

Таблиця 3.11

Загальні етапи проведення дослід з визначення коефіцієнта кумуляції деззасобу «Індез», (M±m)

Характеристика дози	Період дослід / Доби введення					
	I	II	III	IV	V	VI
	1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24
Щодобова, у частках від LD ₅₀ (см ³ /кг)	1,98	2,83	4,39	6,66	9,883	139,80
Сумарна, за 4 доби в частках від LD ₅₀ (см ³ /кг)	7,6	11,12	66,552	39,328	139,44	591,23
Сумарна, за період в частках від LD ₅₀ (см ³ /кг)	7,6	18,8	38,08	62,22	101,77	163,09
Летальність, %	–	–	–	5	45	100

Отже, LD₅₀ Індезу при визначенні кумулятивних властивостей, згідно розрахунків за Б.М. Штабським (1980) становило 1019,45 мг/кг маси тіла тварин. Коефіцієнт кумуляції становив 5,4 одиниць, що вказує на слабо виражену кумулятивну дію дезінфектанту, або про помірно виражені його властивості до кумуляції.

Отримані результати гематологічних досліджень у щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез» представлені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Досліджувані гематологічні показники у щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез», (M±m)

Показники	Група тварин	
	I (n=6)	II (n=6)
Гемоглобін, г/л	124,6 ± 0,91	127,5 ± 0,52
Еритроцити, Т/л	6,38±0,23	8,65 ±0,26*
Гематокрит, л/л	0,32±0,03	0,41±0,02
Лейкоцити, Г/л	9,12 ±0,39	5,51±0,18*

Примітка: * – p < 0,05 вірогідність до контролю

Як видно з таблиці 3.12, при аналізі досліджуваних гематологічних показників виявлено вірогідне зменшення кількості лейкоцитів на 39,6 % ($p < 0,05$), збільшення кількості еритроцитів на 35,6 %, а також встановлено тенденцію до збільшення рівня гематокритної величини на 28,1 % в порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Ці ознаки були проявом відносної дегідратації організму. Індeksi червоної крові коливалися в межах фізіологічної норми для даного віку щурів із значними індивідуальними відмінностями. При цьому, дещо вищим був вміст гемоглобіну на 5,7 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи, що на нашу думку, було компенсаторною реакцією, внаслідок зниження окиснювальних процесів в організмі і функціонального стану кровотворної системи. Зниженими були показники кількості лейкоцитів, що свідчило про недостатній імунний потенціал організму щурів, яким вводили дезінфікуючий засіб «Індез», а також зниження клітинних факторів природної резистентності. Це опосередковано підтверджувалося досліджуваними показниками лейкограми.

Аналіз показників лейкограми крові білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез» представлені в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Показники лейкограми крові білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез», ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Еозинофіли	Нейтрофіли сегментоядерні	Лімфоцити	Моноцити
I (контрольна)	0,35±0,18	32,5±0,50	66,4±0,51	0,75±0,09
II (дослідна)	0,43± 0,03*	29,0± 0,31*	69,3±0,08	1,00±0,09

Примітка: * – $p < 0,05$ вірогідність до контролю

Як видно з отриманих результатів лейкограми дослідних щурів, введення «Індезу» не викликала істотних змін протягом 28-х діб. Виявлено тенденцію до збільшення кількості сегментноядерних нейтрофілів на 12,0 %, зменшення еозинофілів на 18,6 % і моноцитів на 25,0 %, а також зафіксовано зменшення відсотку лімфоцитів на 4,18 %, в порівнянні з показниками контрольної групи.

Результати досліджуваних біохімічних показників сироватки крові білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез» наведені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Досліджувані біохімічні показники сироватки крові білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез», (M±m, n=6)

Показники	Групи тварин	
	I – контроль	II – дослід
Аланінамінотрансфераза, од/л	0,66 ± 0,022	0,58 ± 0,037
Аспартатамінотрансфераза, од/л	0,75 ± 0,033	0,79 ± 0,028*
Лужна фосфатаза, нмоль/л·с	1088,33 ± 9,4	1072,25 ± 18,6

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно до контролю

Як видно з отриманих результатів (табл. 3.14) активність ензимів суттєво не відрізнялася. Зокрема, спостерігали тенденцією до зниження аланін-амінотрансферази на 12,1 % та лужної фосфатази на 1,47%, в той час, як активність аспартат-амінотрансферази збільшувалась на 5,33 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи.

3.3.2.1 Вивчення кумуляції Індезу на функції ШКТ у щурів

Як вказують отримані результати, досліджуваний засіб суттєво не впливав на активність внутрішньоклітинних ферментів та будову внутрішніх органів. Однак, при визначенні кумулятивних властивостей на щурах було встановлено, що дезінфікуючий засіб «Індез» помірно накопичується в організмі, тобто володіє помірно вираженими властивостями до кумуляції. Оскільки, кумуляція явище, що спостерігається при багаторазовому введенні хімічної речовини і полягає в підсиленні фармакологічних ефектів, воно може бути викликане накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна) або сумациєю її фармакологічних ефектів (функціональна). Матеріальна кумуляція виникає після повторного введення хімічних речовин, що повільно елімінують.

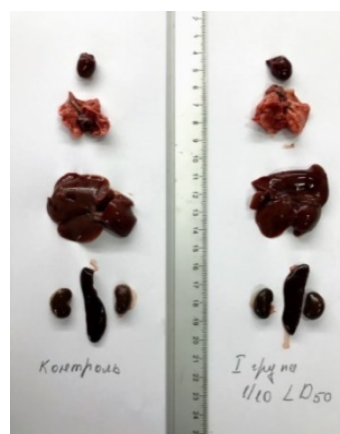


Рис. 3.5 Внутрішні органи щурів I і II груп щурів за умов вивчення кумулятивних властивостей дезінфектанту «Індез»

Це призводить до накопичення і створення високої концентрації речовини в крові й тканинах, що супроводжується посиленням ефекту, аж до розвитку інтоксикації. Тому перед нами постало завдання вивчити кумуляцію Індезу на тканинах і органах ШКТ у щурів.

При патологоанатомічному розтині суттєвих анатомічних відмінностей між органами дослідної і контрольної груп тварин не зафіксовано (рис.3.5).

За умов вивчення кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез» маса тіла щурів дослідної групи була нижчою на 4,2 %, в порівнянні з масою тіла тварин контрольної групи. Динаміка маси тіла білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез» наведена в табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Динаміка маси тіла білих щурів при вивченні кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез», (M±m, n=6)

Маса тіла тварин, г	Група тварин	
	I – контроль	II – дослід
На початку дослідження	190,5 ± 1,29	194,8 ± 1,27
В кінці дослідження	209,2 ± 3,27	200,4 ± 4,12

Аналізуючи результати відносних вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів, наведені на, встановили, що у дослідних тварин не виявлено вірогідних змін рис. 3.6. Встановлено, тенденцію до збільшення коефіцієнта 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 даним показником тварин контрольної групи. Під час проведення патологоанатомічного розтину у щурів II групи виявляли незначне збільшення печінки, візуально макроскопічних змін у нирках та селезінці не встановлено. Окрім того, дослідили, що печінка у тварин II групи світло-червоного кольору з помітно вираженою смугастістю, в'ялої консистенції.

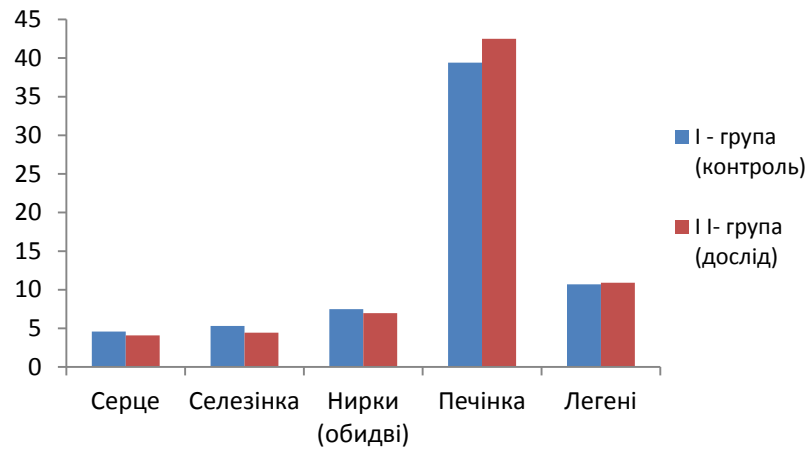
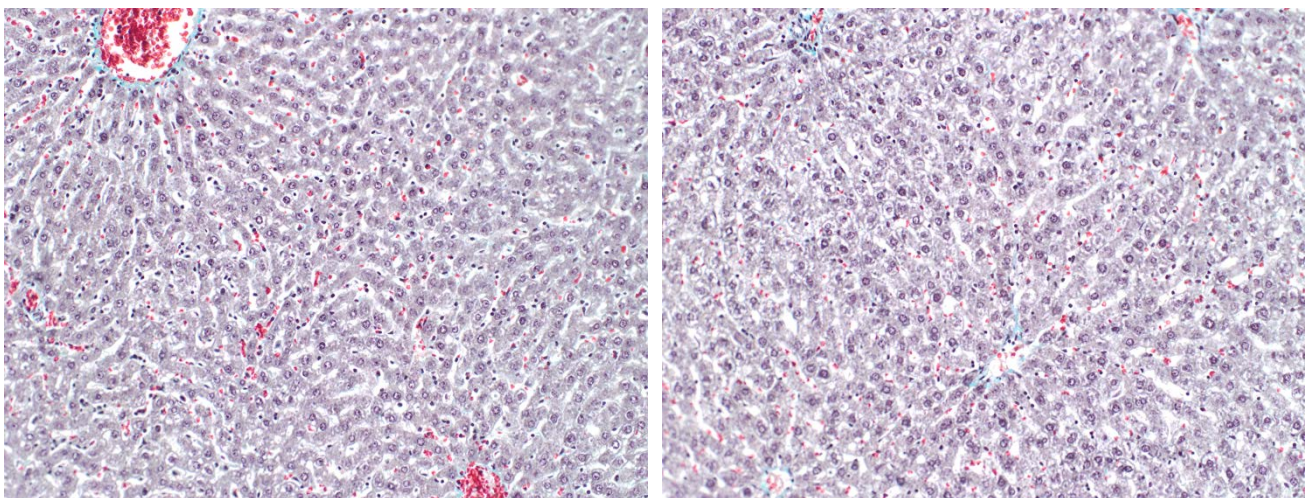


Рис. 3.6 Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів при вивченні кумуляції дезінфікуючого засобу «Індез»

За гістологічного дослідження печінкові часточки щурів I контрольної групи (рис. 3.7 (А)) – класичної будови з вираженою радіальною структурою балок. Чітко визначалися печінкові часточки, які мали багатокутну форму і були оточені невеликою кількістю сполучної тканини. В цих прошарках сполучної тканини тріади печінки – міжчасточкові гілки печінкової ворітної вени і артерії та міжчасточкова жовчева протока. Гепатоцити полігональної форми з чіткими межами і великими крупними ядрами, локалізованими в центрі базофільної цитоплазми, структура клітин чітко виражена, цитоплазма однорідно забарвлена, ядра великі, округлі. Зірчасті клітини видовженої форми, розміщувались упродовж капілярів (рис. 3.7 (А)). Купферівські клітини у централобулярній частині були більш витягнутої форми, а в перипортальних ділянках були дещо заокруглені.



А. Печінка щури. II група, 28-ма доба. ок. 10, об. 40. Б. Печінка щури. I група, 28-ма доба. ок. 10, об. 40.
Рис. 3.7 Печінка. За умов впливу дезінфікуючого засобу «Індез»

У щурів II дослідної групи строма навколо триад розшарована, інфільтрована слабо-еозинофільною рідиною з поодинокими клітинними елементами крові, спостерігався незначний набряк тканин навколо судин портальних капілярів. Гепатоцити були дещо заокругленої форми, з добре вираженою зернистістю цитоплазми. У більшості клітин межі добре виражені, ядра поліморфні, великі, гіперхромні з двома, трьома та більше ядерцями (рис. 3.7 (Б)).

Функціональний стан печінки підтверджувався отриманими результатами біохімічними досліджень ензимів (рис. 3.8), які не показали суттєвої відмінності між дослідною і контрольною групами.

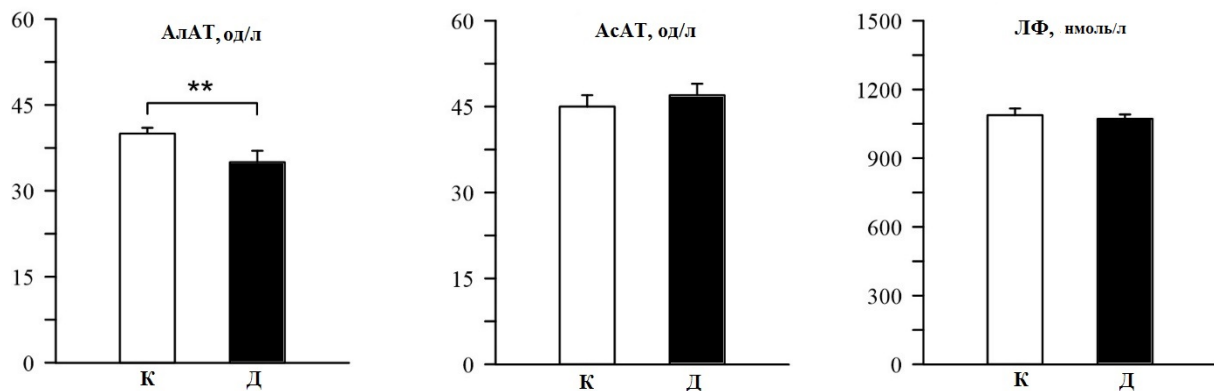


Рис 3.8 Динаміка біохімічних показників печінкових проб у сироватці крові щурів
 Пояснення: АлАТ - аланінамінотрансфераза; АсАТ - аспаратамінотрансфераза; ЛФ - лужна фосфатаза; К - контрольна група; Д - дослідна група.

Примітка: вірогідність до контрольної групи ** $P < 0,01$

При детальному макроскопічному, гістологічному та морфометричному дослідженні тонкого кишечника встановили, що параметри показників у щурів контрольної та дослідних груп були різні (табл. 3.14). Виявлені відмінності у морфометричних показниках вказували на те, що дезінфікуючий засіб «Індез» впливав на структурну організацію тонкого кишечника.

Аналізуючи морфометричні показники гістоструктури дванадцятипалої кишки (ДПК) виявили, що загальна товщина стінки, товщина слизової оболонки, товщина підслизового прошарку, товщина м'язової оболонки контрольної і дослідної груп статистично відрізнялися між собою.

Отримані результати дослідження впливу сухого, комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» на морфометричні показники ДПК в щурів представлені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

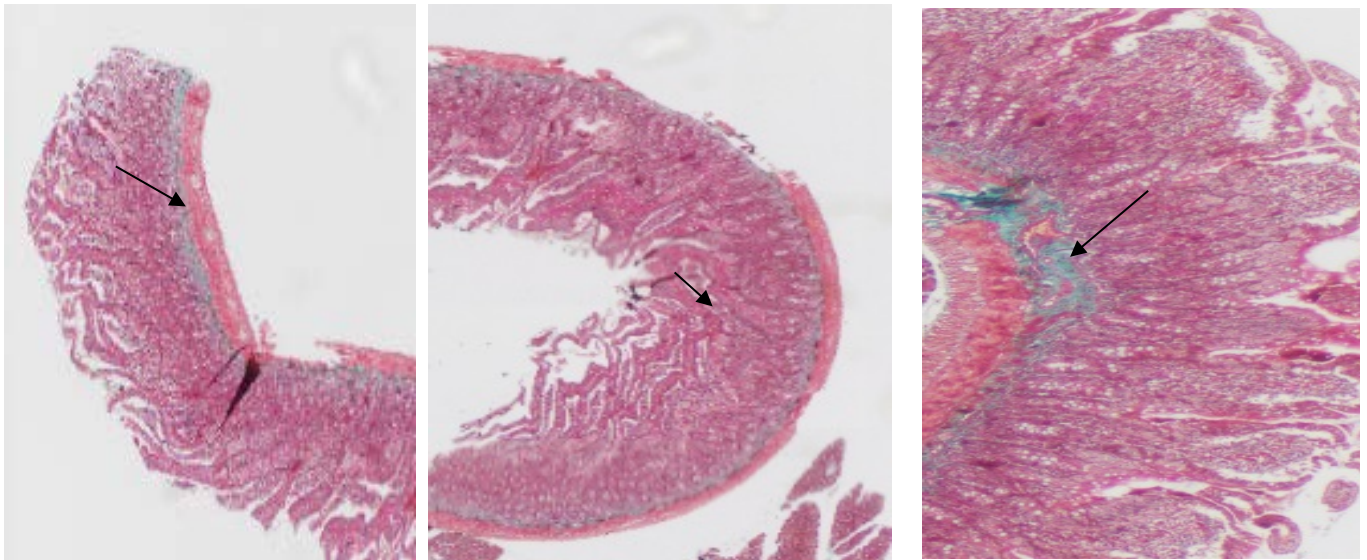
Морфометричні показники гістоструктури дванадцятипалої кишки щурів за впливу дезінфікуючого засобу «Індез», (M±m, n=6)

Досліджувані параметр	Групи тварин	
	I – контроль	II – дослід (Індез)
Товщина м'язового шару, мкм	103,6 ± 5,21	83,9 ± 2,32**
Товщина підслизового прошарку, мкм	25,2 ± 0,11	24,7 ± 1,48
Товщина слизової оболонки, мкм	678,0 ± 6,09	604,0 ± 2,01**
Довжина ворсинок, мкм	550,0 ± 2,06	500,0 ± 3,51
Ширина ворсинки, мкм	102,0 ± 2,05	132,0 ± 0,34**
Глибина крипти, мкм	69,3 ± 1,28	78,5 ± 0,09
Ширина крипти, мкм	33,4 ± 0,47	41,7 ± 0,45**
Поверхня всмоктування, мкм ²	10,5 ± 0,15	9,25 ± 0,65

Примітка: вірогідність до контрольної групи **P<0,01

Як вказують отримані результати у ДПК II дослідної групи щурів зафіксовано стоншення слизової оболонки на 10,9 %, підслизового прошарку на 2 %, м'язового шару на 19 % порівняно із показниками контрольної групи (табл. 3.16). Також у цій групі привертала увагу зменшення довжини ворсинок на 9 %. При цьому, ширина ворсинок збільшувалась на 29,4 %, а також глибина та ширина крипт, відповідно, на 13,3 та 21,8 %. Поверхня всмоктування зменшена на 11,9 %, у порівнянні до контролю. Зафіксовані гістоморфометричні показники у II групі вказували на зниження функціональної активності. Ворсинки ДПК, порівняно з контрольною групою невисокі, покриті циліндричним епітелієм. Траплялись і окремі ізольовані частини складок, які нагадували низькоциліндричні епітеліальні клітини ворсинки із заокругленими краями. Ентероцити мали добре мікроскопічно виражені ядра, витягнутої форми, які розміщувались у базальній третині цитоплазми. Між ентероцитами помітні овальної форми келихоподібні клітини, заповнені слизом. В основі ворсинок наявні крипти. Дуоденальні залози чітко сформовані, локалізувались у підслизовому шарі.

Гістологічна структура ДПК дослідних щурів на 28-му добу досліду представлена на рисунку 3.9.



Щури II група

Щури II група

Щури I група

Рис. 3.9 Дванадцятипала кишка щури. 28-ма доба. Фарбування, на вміст колагену ок. 10, об. 10.
(Стрілками показано вміст колагену)

Рельєф слизової оболонки у щурів II групи представлений складками, ворсинками і криптами. На 1 мм² слизової оболонки містилось від 26 до 35 ворсинок. Слизову оболонку ДПК покривав високий призматичний поверхневий епітелій. Серед його клітин більшість становили стовпчасті епітеліоцити з облямівкою. На апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів були розташовані мікрворсинки, що створювали на світлооптичному рівні характерну картину облямівки. (рис. 3.9). Серед епітеліальних клітин траплялися поодинокі келихоподібні клітини, які вирізнялись характерною овальною формою, світлою цитоплазмою. Між стовпчастими епітеліоцитами та келихоподібними клітинами виявлялись також внутрішньоепітеліальні Т-лімфоцити. Строма ворсинок представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка належала до власної пластинки слизової оболонки. Серед типових клітин пухкої волокнистої сполучної тканини (фіброласти, макрофаги) траплялись гладенькі міоцити, плазмоцити, опасисті клітини. У стромі ворсинок були наявні кровоносні та лімфатичні капіляри, пучки безмієлінових нервових волокон. У криптах, окрім зазначених вище клітин, були також стовпчасті епітеліоцити без облямівки та клітини Панета. Власна пластинка слизової оболонки ДПК мала вигляд тонкої смужки, представленої пухкою неоформленою сполучною тканиною, в якій містились судини та клітинні елементи. М'язова пластинка слизової оболонки утворена двома шарами гладеньких міоцитів веретеноподібної форми з

видовженими ядрами. Поодинокі міоцити виявлялись і у ворсинках. Підслизова основа ДПК мала вигляд добре вираженого шару пухкої сполучної тканини з лімфатичними і кровоносними судинами та нервовими волокнами. Клітинні елементи підслизової основи були представлені фібробластами, фіброцитами і поодинокими лімфоцитами. М'язова оболонка мала двошарову будову, складалася з гладеньких міоцитів: внутрішнього – циркулярного та зовнішнього поздовжнього. Зовні ДПК вкрита серозною оболонкою з одним шаром мезотелію.

Секреція залоз слизової оболонки ДПК у щурів I контрольної групи не зазнавала змін. За мікроскопії, в більшості крипт виявили численні келихоподібні клітини, що вказувало на підвищену секрецію. Інша частина крипт містила помірну кількість оксифільного блідо-рожевого секрету. Натомість, у щурів II дослідної групи, було відзначено зниження секреції епітеліального шару ДПК, спостерігали вкорочення ворсинок у початковій частині, зменшення їх товщини в середньому і дистальному фрагментах та збільшення глибини залоз у всіх частинах ДПК.

На препаратах, забарвлених трихромним методом Массона-Гольднера для ідентифікації та контурного аналізу ворсинок та кишкових залоз виявляли, що структура колагенових волокон в стінці тонких кишок дослідної групи, порівняно з контрольною, дещо відрізнялась (рис. 3.10).

Отже гістоморфометричний аналіз показав, що дезінфікуючий засіб «Індез» призводить до появи атрофічних та дистрофічних змін структури дванадцятипалої кишки у щурів II групи, зокрема, зниження секреції епітеліального шару, зменшення розмірів ворсинок, при зниженні їх довжини на 9 % та збільшенні ширини на 29,4 %. Також збільшувались глибина та ширина крипт, відповідно, на 13,3 та 21,8 % при цьому, поверхня всмоктування зменшувалась на 11,9 %.

На 28-му добу досліду підшлункова залоза у контрольних щурів I групи мала типову трубчасто-альвеолярну будову. Сполучнотканинна строма, багата кровоносними та лімфатичними судинами, поділяла паренхіму на часточки.

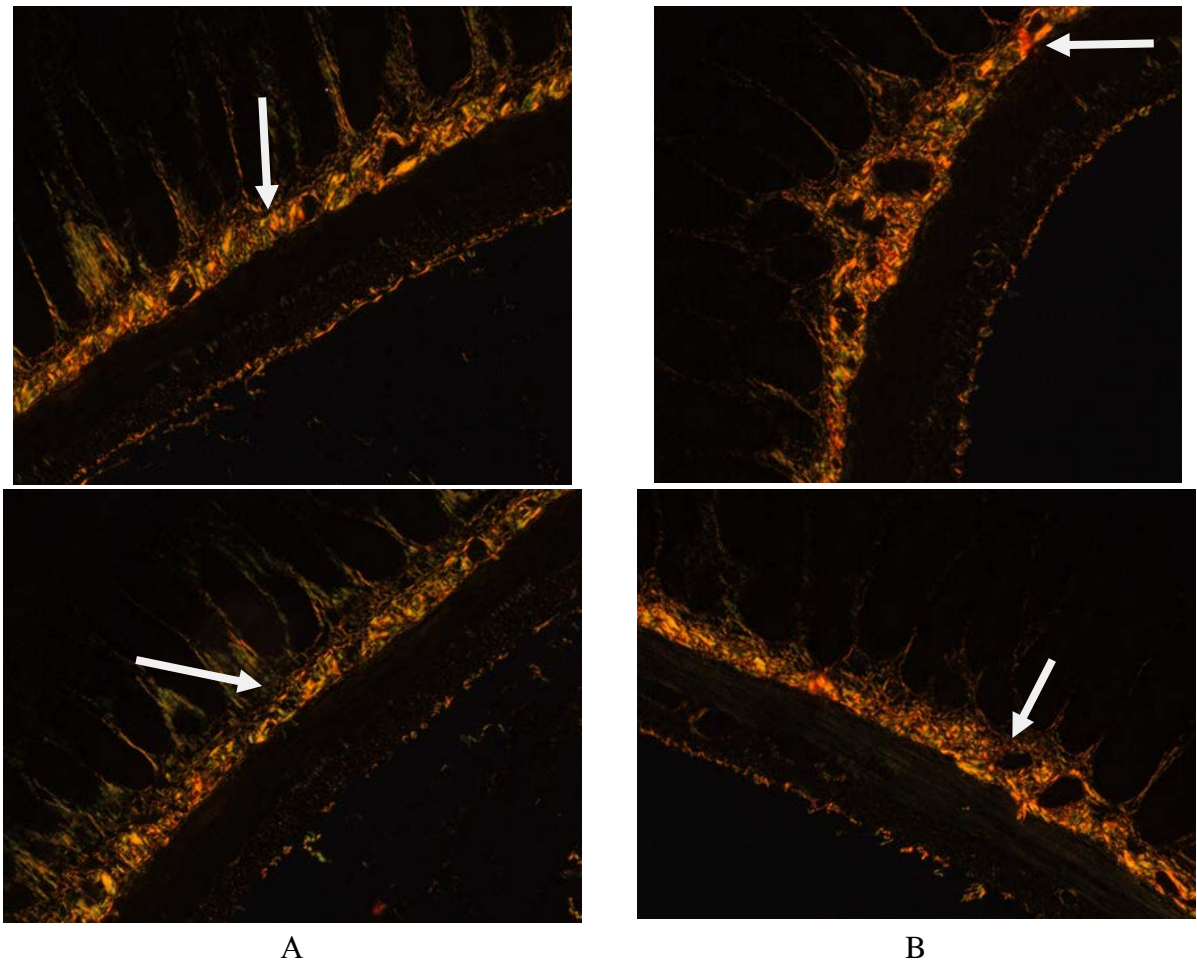


Рис. 3.10 Фарбування тонкого відділу кишечника на вміст та диференціювання колагену (показано стрілками) зрілого колагену (жовтий, червоний колір) і незрілого (зелений), (А) – I контрольна група; (В) - II дослідна група

Гістологічна будова підшлункової залози в щурів контрольної групи представлена на рис. 3.11.

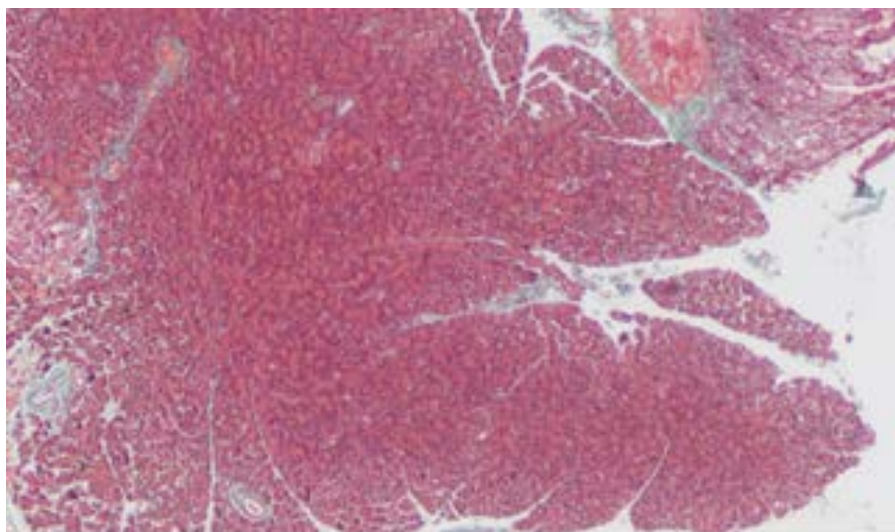


Рис. 3.11 Підшлункова залоза. Щури I групи. 28-ма доба. За вивчення кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез»

Кожний панкреатичний ацинус екзокринної частини підшлункової залози

зберігав чіткі контури, мішечкоподібну форму, яка містила по 5-7 клітин – та вставну протоку. Стінка екзокринних панкреатоцитів була сформована декількома дрібними плоскими та кубоподібними клітинами, що розміщувались на базальній мембрані. Екзокринні панкреатоцити мали конусоподібну форму, верхівки їх були звужені, а основи широкі, які прилягали до базальної мембрани ацинуса. Базальна частина цих клітин забарвлювалась базофільно (гомогенна зона), апікальна частина клітин забарвлювалась оксифільно (зимогенна зона). Між панкреатичними ацинусами були розташовані панкреатичні острівці – невеликі скупчення ендокринних клітин – інсулоцитів. Кожний острівець був відділений від екзокринної тканини сполучнотканинною капсулою, мав округлу форму, виглядав на препаратах світлішим на тлі темнішої екзокринної паренхіми. Між інсулоцитами містилися капіляри, оточені перикапілярними просторами. Внутрішньочасточкові протоки вистелені одношаровим кубічним епітелієм, а міжчасточкові протоки – високим призматичним епітелієм.

При гістологічному дослідженні підшлункової залози, у щурів II групи за вивчення кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез», виявлено ознаки порушення мікроструктури підшлункової залози та її кровоносного русла (рис. 3.12).

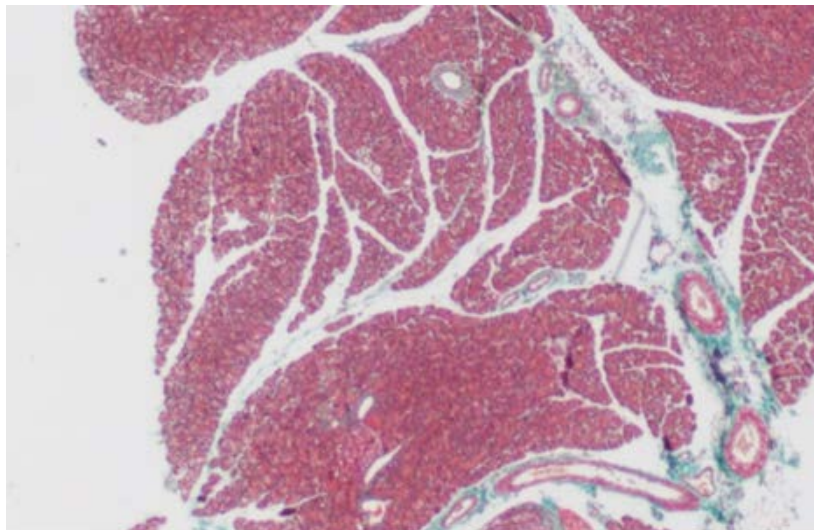


Рис. 3.12 Підшлункова залоза. Щури II групи. 28-ма доба. За вивчення кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез»

Як видно на рис. 3.12, що окремі ацинуси підшлункової залози втрачали контури в результаті незначного набряку їх базальної мембрани. Колагенові

волокна ostrivciv pidshlunkovoi zalosi potovsheni, rozvolokneni, vnaslidok chogo ostrivci vtrachali pravilnu okruglu formu. Kapiljari mij insuloцитами були розширені. Деструктивні зміни строми та епітеліальних компонентів відбулись у внутрішньоклітинних та інтерстиціальних протоках, деякі з них призвели до застою підшлункової секретії. Спостерігались характерні зміни у взаємозв'язку між кровоносною та лімфатичною системами підшлункової залози. Відмічали розширені артеріоли та капіляри, нерівномірний просвіт артеріол, незначний набряк ендотелію розширених судин та слабо виражена периваскулярна клітинна інфільтрація. В лімфатичних судинах строми – лімфостаз.

Отже, при вивченні кумулятивних властивостей препарату «Індез», згідно розрахунків за Б.М. Штабським (1980) DL_{50} становить 1029,458 мг/кг маси тіла щурів. Коефіцієнт кумуляції Індезу становив 5,4 одиниць, що вказує на слабо виражену кумулятивну дію препарату та помірно виражені властивості засобу до кумуляції. У білих щурів пригнічувалась кровотворна функція та знижувало захисні сили організму, про що вказує виявлене вірогідне зменшення кількості лейкоцитів на 39,6 % ($p < 0,05$), збільшення кількості еритроцитів на 35,6 %, а також збільшення рівня гематокритної величини на 50 % і зменшення рівня гемоглобіну на 5,7 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи.

Зафіксовано тенденцію до зниження аланін-амінотрансферази на 12,1 % та лужної фосфатази на 1,47%, в той же час, активність аспартат-амінотрансферази збільшувалась на 5,33 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Встановлено, тенденцію до збільшення коефіцієнтів маси печінки на 7,86 % і коефіцієнтів маси серця на 11,1%, селезінки на 16,4% та нирок на 7,75%, в порівнянні з даними показниками контрольної групи тварин. Дезінфікуючий засіб «Індез» порушує фізіологічні функції травного тракту, зокрема, призводить до появи атрофічних і дистрофічних змін структури дванадцятипалої кишки та мікроструктуру підшлункової залози і її кровоносного русла.

3.3.2.2 Вивчення кумуляції Індезу у щурів на кістковій тканині

Можливе накопичення високої концентрації Індезу в крові й тканинах тварин може супроводжуватися посиленням ефекту розвитку інтоксикації. Саме тому, нам було цікаво оцінити можливі ризики його використання призначеного для сухої дезінфекції в присутності тварин на кісткову тканину та властивості довгих кісток. Результати проведених досліджень представлені в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Особливості стегнової кістки щурів при вивченні кумуляції дезінфікуючого засобу «Індез», ($M \pm m$, $n=5$)

Досліджувані параметри	Групи тварин	
	I – контроль	II – дослід
Маса кістки, г	$0,548 \pm 0,047$	$0,586 \pm 0,027^{***}$
Довжина кістки, мм	$32,5 \pm 0,08$	$33,06 \pm 0,02^{***}$
Максимальна сила пружності F_{el} , Н	$113,05 \pm 0,23$	$122,1 \pm 0,25^{**}$
Зола, %	$50,4 \pm 0,02$	$56,3 \pm 0,18^*$

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – вірогідність до контролю.

В результаті вивчення впливу комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» на структуру і властивості довгих кісток встановлено, що у щурів II дослідної групи, незважаючи на зниження масу їх тіла, зафіксували, що кістки були довші на 1,72 %, важчі на 6,93 % та мінералізованіші на 11,7 %, ніж у тварин I контрольної групи (рис. 3.13).

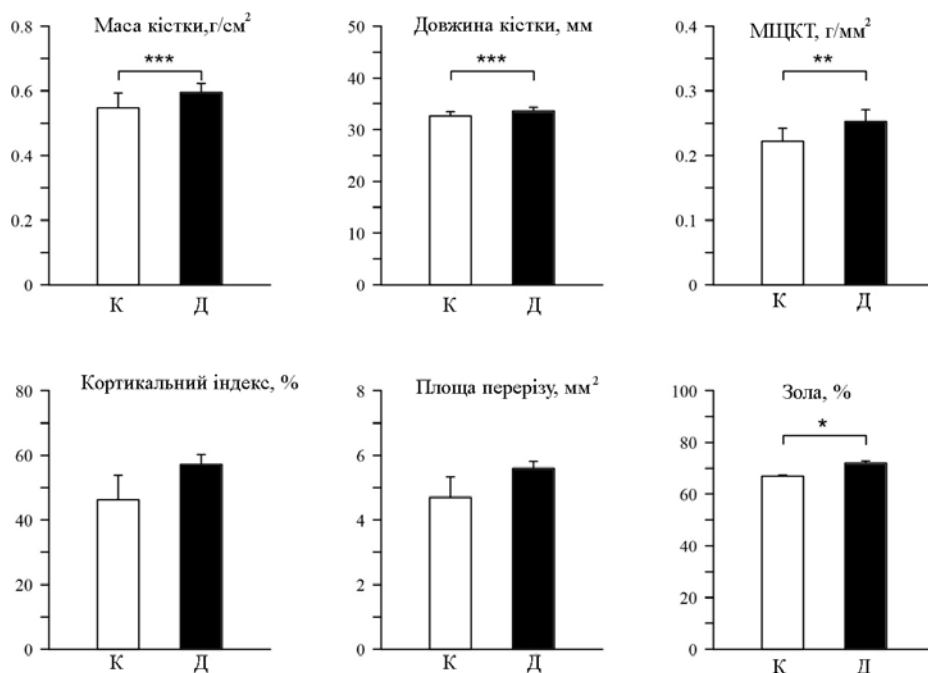


Рис. 3.13 Остеометричні параметри стегнової кістки щурів за вивчення кумуляції комплексного дезінфікуючого засобу «Індез»

Примітки: МЩКТ - мінеральна щільність кісток; К - контрольна група; Д - дослідна група; Вірогідність до контролю * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

У тварин II дослідної групи серед структурних властивостей середньої діафізарної частини стегнової кістки зросли максимальна сила пружності на 8,0 % за навантаження, гранична сила пружності та руйнування, збільшувалась середня товщина стінок вертикально кортикального індексу, в той же час, значення всіх визначених фізичних параметрів кістки, окрім деформації, зменшувались. Значення мінеральної щільності кісток та щільності кісткової тканини між групами не відрізнялися, в той же час, у щурів II групи спостерігалось збільшення вмісту кісткового мінералу на 6,93 % і відсоток кісткової золи на 11,7 %, а це, відповідно, призвело до збільшення міцності кістки проти переломів під час згинання і зменшення деформації кістки під час еластичної деформації, що свідчить про збільшення її жорсткості [215].

Проведений нами тест на триточковий згин, який показав, що кістки у II групі щурів характеризувалися такою ж механічною витривалістю як і кістки контрольних щурів (рис. 3.14).

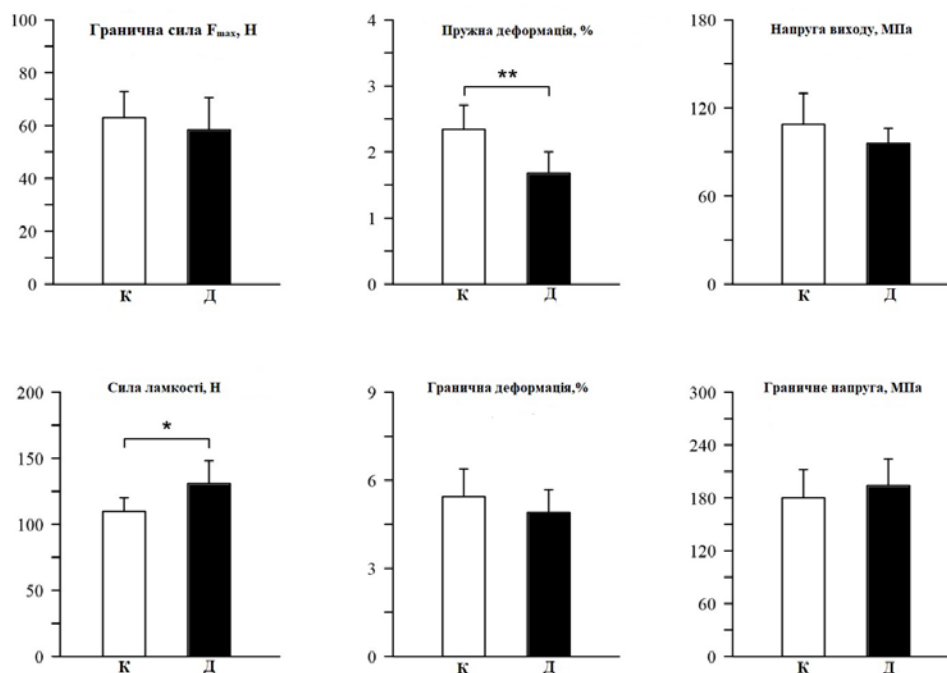


Рис. 3.14 Структурні властивості середньої діафізарної частини стегнової кістки, щурів за вивчення кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез»

Примітки: К - контрольна група; Д - дослідна група. Вірогідність до контролю: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

Крім того, аналіз властивостей матеріалу показав, що кістки обох груп щурів руйнувалися під однаковим навантаженням та зазнавали однакових змін, на що вказують значення кінцевої деформації та ідентичні енергопоглинаючої здатності всієї кістки.

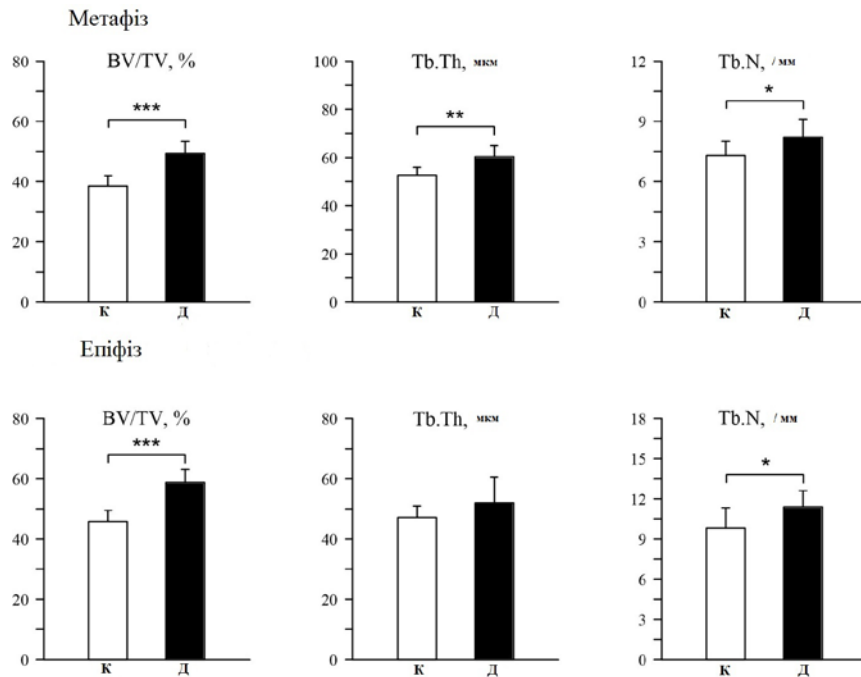


Рис.3.15 Морфологія губчастої кісткової тканини дистального відділу стегнової кістки, щурів за вивчення кумулятивних властивостей дезінфікуючого засобу «Індез»

Примітки: BV/TV – співвідношення обсягу кістки / об'єму тканини; Tb.Th – товщина трабекул; Tb.N – кількість трабекул. К - контрольна група; Д - дослідна група. Вірогідність до контролю: * P <0,05, ** P <0,01

Також спостерігали позитивні зміни в області дистального епіфізу та метафізу стегнової кістки, зокрема збільшення фактичного об'єму трабекулярної кістки (BV/TV). Як видно з отриманих результатів при дослідженні стегнової кістки у щурів, дезінфікуючий засіб «Індез» позитивно впливав на метаболізм кісткової тканини. Встановлено збільшення міцності кістки при переломах під час згинання і зменшення деформації кістки під час еластичної деформації, що свідчить про збільшення її жорсткості та фактичного об'єму трабекулярної кістки, що, у свою чергу, покращувало фізіологічні функції опорно-рухового апарату в тварин.

Дезінфікуючий засіб «Індез» не впливав на метаболізм кісткової тканини стегнової кістки, не порушував фізіологічних функцій опорно-рухового апарату у щурів.

3.3.3 Визначення гострої та хронічної токсичності при введенні в шлунок білим мишам

Вивчення параметрів гострої токсичності на білих мишах

Дезінфектант «Індез» у дозі 500 мг/кг не викликав клінічних ознак отруєння та відхилень у поведінці мишей. При введенні дезінфектанту в дозі більше 750 мг/кг у

лабораторних мишей спостерігали ознаки гострого отруєння: ступор, брадипное, спрагу, матовість шерстного покриву.

Індез в дозі 2500 мг/кг викликав загибель всіх дослідних мишей, одразу після введення у тварин відмічали ступор, потім збудження та знову повернення до пригніченого стану. Тварини приймали не природні пози, плавальні рухи, параліч кінцівок і загибель. Визначення параметрів токсичності Індезу для мишей представлено у таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Параметри доз дезінфектанту «Індез» в дослідях на білих мишах, (M±m)

Дози Індезу (мг/кг)				
Максимально допустима доза	DL ₁₆	DL ₅₀	DL ₈₄	Абсолютно летальна доза
500	750	1149 (1149 827÷1686)	1941	2500

У результаті визначення гострої токсичності, при введенні в шлунок білим мишам було встановлено, що DL₅₀ становить – 1149 мг/кг, за класом токсичності належить до IV класу – мало токсичні речовини.

Вивчення параметрів токсичності у білих мишей в хронічному досліді

В процесі щоденного внутрішньо-шлункового введення дезінфектанту «Індез» тварин обстежували індивідуально впродовж 30 діб. Динаміка клінічних проявів інтоксикації мишей залежно від застосованої дози деззасобу після багаторазового внутрішньо-шлункового введення приведена в табл. 3.19.

Таблиця 3.19

Динаміка клінічних проявів інтоксикації мишей в досліді з вивчення субхронічної токсичності деззасобу «Індез»

Групи тварин	Доби дослід/к-ть тварин, з проявами інтоксикації						Всього загинуло
	1-5	5-9	10-15	16-19	20-24	25-30	
I. – Контроль	0	0	0	0	0	0	0
II. – 1/20 DL ₅₀	0	0	1	2	3	3	0
III. – 1/30 DL ₅₀	0	0	0	0	0	0	0

Протягом періоду введення досліджуваного деззасобу «Індез» ознак масової інтоксикації і загибелі мишей не спостерігали. Протягом всього терміну

спостереження дослідні тварини III групи були відносно активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість; клінічних проявів порушення дихання, акту сечовиділення та дефекації не відмічали.

У окремих тварин II групи спостерігали незначне пригнічення, причому, воно проявлялось періодично протягом доби, особливо зразу після введення. Тварини не реагували на звукові та світлові подразники, у них була порушена рефлекторна збудливість; часте сечовиділення та акти дефекації.

В тварин II дослідної групи в період з 10-ої до 20-ої доби від початку досліду частішали періоди пригнічення, в окремих мишей був неохайний вигляд, спостерігали діарею, при цьому всі тварини, які були в досліді до 30-ої доби залишались живими, тільки в окремих з них зафіксували незначне зниження маси тіла протягом досліду, в порівнянні з контрольною групою.

Клінічні спостереження за мишами в процесі вивчення субхронічної токсичності Індезу представлені в табл. 3.20.

Таблиця 3.20

Клінічний стан дослідних тварин в процесі вивчення субхронічної токсичності Індезу ($M \pm m$, $n=20$)

Показники	Групи тварин		
	Контроль	Доза Індезу, мг/кг	
	I – фізрозч.	II – 1/20 DL ₅₀	III – 1/30 DL ₅₀
Маса тіла на 1добу, г	18,6±0,66	19,3±0,45	19,6±0,69
Маса тіла на 30 добу, г	19,7±0,45	18,5±0,49	18,7±0,41
Температура тіла, °C	38,3 ± 0,1	38,5 ± 0,5	38,8 ± 0,3
Частота дих. рухів/хв.	157,5 ± 2,4	163,7 ± 2,9	160,3 ± 2,7
Розлади ШКТ	відсутні	+ (25 %)	відсутні
Неадекватні реакції	відсутні	+	відсутні
Загибель тварин	відсутня	відсутня	відсутня

Примітка: + наявність відхилень від фізіологічної норми

При тривалому надходженні чужорідних сполук до організму лабораторних тварин змінювалися біохімічні процеси в тканинах, а це, відповідно, вело до порушення функціонування окремих органів і систем. Відомо, що всі ендокринні і вегетативні реакції організму є вторинними та зумовлені змінами функціонального стану центральної нервової системи. Стан центральної нервової системи

досліджували тестом поведінки дослідних мишей за умов «відкритого поля». Результати тесту реакції поведінки дослідних мишей за умов «відкритого поля» при введенні різних доз Індез наведені у таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

Результати тесту «відкрите поле» у мишей на 30-ту добу введення деззасобу «Індез» ($M \pm m$, $n=5$)

Групи тварин	Реакція поведінки мишей /кількість рухів			
	заглядань у нірку	вмивання	вставань на задні лапи	перетинань квадратів
I (Контроль)	$10,6 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,8$	$8,4 \pm 0,9$
II – 1/20 DL ₅₀	$9,1 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,2$
III – 1/30 DL ₅₀	$10,5 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,5$

Аналіз отриманих результатів із вивчення поведінки дослідних тварин вказував на незначне пригнічення нервової системи у мишей II групи. Зокрема, зменшувалася кількість реакції поведінки заглядань у нірку ($9,1 \pm 0,9$), вмивань ($4,2 \pm 0,8$), вставань на задні лапки ($4,9 \pm 0,3$) та перетинань квадратів ($6,5 \pm 0,2$) у порівнянні з тваринами контрольної групи, відповідно ($4,9 \pm 0,3$); ($5,4 \pm 0,9$); ($6,5 \pm 0,8$) та ($8,4 \pm 0,9$).

Поведінка і вегетативні реакції дослідних мишей III групи (табл. 3.21), за умов «відкритого поля» була наближеною до тварин контрольної групи, зафіксовані незначні відхилення вкладалися у межі фізіологічних коливань. Отже, тестування дослідних тварин методом «відкрите поле» не виявило суттєвих порушень рухової, орієнтовно-дослідної та емоційної активності мишей, на підставі чого можна зробити висновок про відсутність впливу біоциду «Індез» на функціональний стан ЦНС за багаторазового введення. Токсичні реакції в організмі тварин, які виникають після введення високих доз досліджуваних засобів, зумовлені селективним тропізмом кожного складника до різних тканин організму, внаслідок чого виникають нейро-, гепато- та нефротоксичні реакції. Антитоксичну функцію печінки визначали тіопенталовою пробою. Швидкість просинання і тривалість тіопенталового сну тварин залежали від функціонального стану печінки. Результати досліджень щодо тіопенталової проби приведені в таблиці 3.22. Як видно з приведених результатів у таблиці 3.22 динаміка тривалості тіопенталового сну мишей на тлі введення деззасобу «Індез» вкладається у межі фізіологічних норм

і може бути віднесена до тимчасових адаптаційних коливань.

Таблиця 3.22

Динаміка тривалості тіопенталового сну мишей за умов введення біоциду «Індез» (M±m, n=5)

Групи тварин	Показники / Доби досліджу		
	10-та	20-та	30-та
I (Контроль)	68,6 ± 0,66	69,5 ± 0,75	68,8 ± 0,44
II – 1/20 DL ₅₀	75,4 ± 0,38	79,2 ± 0,15	84,4 ± 0,53*
III – 1/30 DL ₅₀	71,6 ± 0,73	72,1 ± 0,25	75,7 ± 0,21

Примітка: вірогідність до контролю: *p<0,05

При вивченні функціонального стану печінки в мишей II групи встановлено вірогідне зростання тривалості медикаментозного сну на 22,6% – 30-ту добу, а також спостерігали тенденцію до зростання на 10-ту і 20-ту добу, відповідно на 9,9 і 14,3 %, в порівнянні з тваринами контрольної групи.

Ступінь інтоксикації організму мишей протягом дослідного періоду за щоденного введення біоциду «Індез» визначали за еритроцитарним індексом інтоксикації, результати дослідження представлені в таблиці 3.23.

Таблиця 3.23

Динаміка еритроцитарного індексу інтоксикації в мишей за умов введення біоциду «Індез», %, (M±m, n=5)

Групи щурів	Тривалість досліджу / доби		
	10-та	20-та	30-та
I Контроль	16,2 ± 0,52	16,7 ± 0,62	17,1 ± 0,45
II – 1/20 DL ₅₀	26,7 ± 0,26	47,4 ± 0,17**	54,6±0,13**
III – 1/30 DL ₅₀	18,6 ± 0,27	21,3 ± 0,31*	29,4 ± 0,33*

Примітка: вірогідність до контролю: **p<0,001

Як видно з наведених результатів у таблиці 3.23, введення біоциду «Індез» в організм мишей II дослідної групи призводило до вірогідного порушень проникності еритроцитарних мембран, особливо, на 20-ту та 30-ту доби, про що свідчив підвищений еритроцитарний індекс інтоксикації, відповідно, у 3,2 та 4,3 рази. У тварин III групи також було зафіксовано вірогідне зростання цього показника на 20-ту і 30-ту доби, відповідно у 1,3 та 1,7 рази в порівнянні до показника у тварин контрольної групи.

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу Індез на важливі

параметри гомеостазу організму досліджуваних мишей – гематологічні показники. Результати гематологічних досліджень дослідних і контрольної тварин представлені в таблиці 3.24.

Таблиця 3.24

Досліджувані морфологічні показники крові білих мишей на 30-ту добу введення Індезу за вивчення хронічної токсичності, (M±m, n=10)

Показники	Групи тварин/Доза препарату		
	I – контроль	II – 1/20 DL ₅₀	III – 1/30 DL ₅₀
Гемоглобін, г/л	128,1±3,81	120,7±4,71	124,3±4,32
Еритроцити, Т/л	5,2 ±0,12	7,0 ±0,23	5,1 ±0,15
Лейкоцити, Г/л	7,1±0,42	9,3±0,26	7,2±0,31
Еозинофіли, %	1,18±0,03	1,06±0,05	1,01±0,02
Нейтрофіли, %	30,4±0,25	36,7±0,04	32,5±0,24
Лімфоцити, %	58,5±0,41	55,8±0,08	56,2±0,45
Моноцити, %	0,62±0,13	0,58±0,15	0,57±0,26

При визначенні морфологічних показників крові вірогідних змін у кількості лейкоцитів та еритроцитів, концентрації гемоглобіну та лейкограмі не виявлено. Аналіз гематологічних показників тварин II і III груп свідчить про незначне зниження вмісту гемоглобіну, відповідно, на 5,77 і 2,96 %, зменшення лімфоцитів, відповідно на 4,61 і 3,93 %, у порівнянні до показників тварин контрольної групи. А також зафіксовано у крові білих мишей збільшення кількості нейтрофілів, відповідно на 18,5 і 6,9 %, порівняно з контрольними тваринами. Результати біохімічних досліджень на 30-ту добу досліду за введення деззасобу «Індез» наведені в таблиці 3.25.

Таблиця 3.25

Досліджувані біохімічні показники сироватки крові білих мишей на 30-ту добу досліду за введення Індезу, (M±m, n=10)

Показники	Групи тварин / доза препарату		
	I – контроль	II – 1/20 DL ₅₀	III – 1/30 DL ₅₀
Загальний протеїн, г/л	56,2±0,12	52,6±0,24	55,3±0,34
Сечовина, ммоль/л	5,18±0,16	5,88±0,19	5,36±0,24
Глюкоза, ммоль/л	4,63±0,24	5,56±0,21	5,23±0,26
ЛФ, ммоль/л	262,6±0,32	266,4±0,19	264,5±0,34
АлАТ, мккат/л	86,8±0,81	91,3±0,14	87,1±0,26
АсАТ, мккат/л	94,4±0,33	104,7±0,24	99,6±0,29

Як видно з таблиці 3.25 традиційно функціональний стан печінки оцінювали за окремими біохімічними показниками. Зокрема, спостерігалася тенденція до підвищення активності специфічних для печінки ензимів АлАТ і АсАТ, відповідно, на 2,23 і 10,5 % порівняно з контролем. Що стосується показників вуглеводного обміну, то концентрація сечовини у сироватці крові білих мишей у тварин II групи підвищилась на 13,5%, а концентрація глюкози на 20%, відповідно.

При патологоанатомічному дослідженні тварин у мишей контрольної, II та III дослідних груп форма і величина печінки виглядала не зміненою.

Отже, у результаті вивчення хронічної токсичності дезінфектанту «Індез» при вивченні функціонального стану печінки в мишей II групи встановлено вірогідне зростання тривалості медикаментозного сну на 22,6% – 30-ту добу, а також спостерігали тенденцію до зростання на 10-ту і 20-ту добу, відповідно на 9,9 і 14,3 %, в порівнянні з показником тварин контрольною групи. Вірогідне порушення проникності еритроцитарних мембран, особливо, на 20-ту та 30-ту доби, про що свідчив підвищений еритроцитарний індекс інтоксикації, відповідно, у 3,2 та 4,3 рази, що вказувало на зміщення кислотно-лужної рівноваги в еритроцитах. Спостерігали тенденцію до підвищення активності ензимів АлАТ і АсАТ, відповідно, на 2,23 і 10,5 %, вмісту глюкози на 20% та вмісту сечовини на 13,5%, зафіксовані зміни вказували на порушення глікогенсинтезуючої функції печінки, підвищення інтенсивності окислення вуглеводів та початкові стадії розвитку деструктивних процесів в гепатоцитах печінки мишей.

3.3.4 Вивчення місцево-подразнюючої дії на шкірі лабораторних тварин

В результаті проведених досліджень встановили, що у процесі обліку отриманих результатів через одну годину після нанесення деззасобу спостерігалася слабка еритема (рожевий колір шкіри), при цьому, товщина шкіряної складки була близько 3 мм, що в балах за лінійкою Суворова дорівнює одиниці. Через 16 годин після нанесення Індезу ділянки шкіри (дослід і контроль) були симетричні, клінічних ознак запалення в зоні аплікації не

спостерігали. Отже, при дворазовому нанесенні на шкіру кролів досліджуваного засобу візуальних змін з боку шкірного покриву не виявлено. Деззасіб «Індез» не спричиняв дермо-некротичної і подразнюючої дії.

3.3.5 Вивчення шкірно-резорбтивної дії на білих щурах

Аплікація досліджуваного засобу на 2/3 поверхні шкіри хвоста білих щурів не викликала ознак подразнення шкіри, а також не призводила до розвитку іритативних реакцій та контактного, неалергічного дерматиту.

Встановлено, що за класом токсичності при внутрішньошлунковому введенні дезінфектант «Індез» належить до IV класу – мало токсичні речовини і згідно класифікації за шкірно-резорбтивною токсичністю теж відноситься до IV класу, тобто токсичність не виражена.

3.3.6 Вивчення місцево-подразнюючої дії на кон'юнктиву ока в кролів

Оцінку шкідливої дії досліджуваного засобу на слизову оболонку очей проводили за наявністю вираженої гіперемії, набряку та виділень згідно бальної системи (за Majda і Chrusaielska) приведеної в табл. 3.26.

Таблиця 3.26

Шкала оцінки шкідливої дії досліджуваних речовин на слизову оболонку ока в кроля

Клінічні прояви	Бали
Гіперемія кон'юнктиви та рогівки	
1. Судини ін'єковані	1
2. Окремі судини погано проглядаються	2
3. Дифузне глибоке почервоніння	3
Набряк повік	
1. Незначний набряк	1
2. Виражений набряк з частковим виверненням повіки	2
3. Значний набряк, око закрите на половину	3
4. Око закрите більше як на половину	4
Виділення	
1. Мінімальна кількість в кутику ока	1
2. Кількість виділень зволожує повіку	2
3. Кількість виділень зволожує повіку та шкіру навколо	3

У результаті дослідів встановлено, що після нанесення засобу спостерігали незначне почервоніння, тварини були неспокійні. Фізіологічний

стан очей був без змін. Через 1 годину після нанесення сумарна кількість змін становила 9 балів. Через 24 год – 5 бали, через 48 – 3 бали, 72 – 2 бали. Запальний процес слизової оболонки ока поступово зникав, а на 14-ту добу після аплікації були відсутні рис. 3.16.

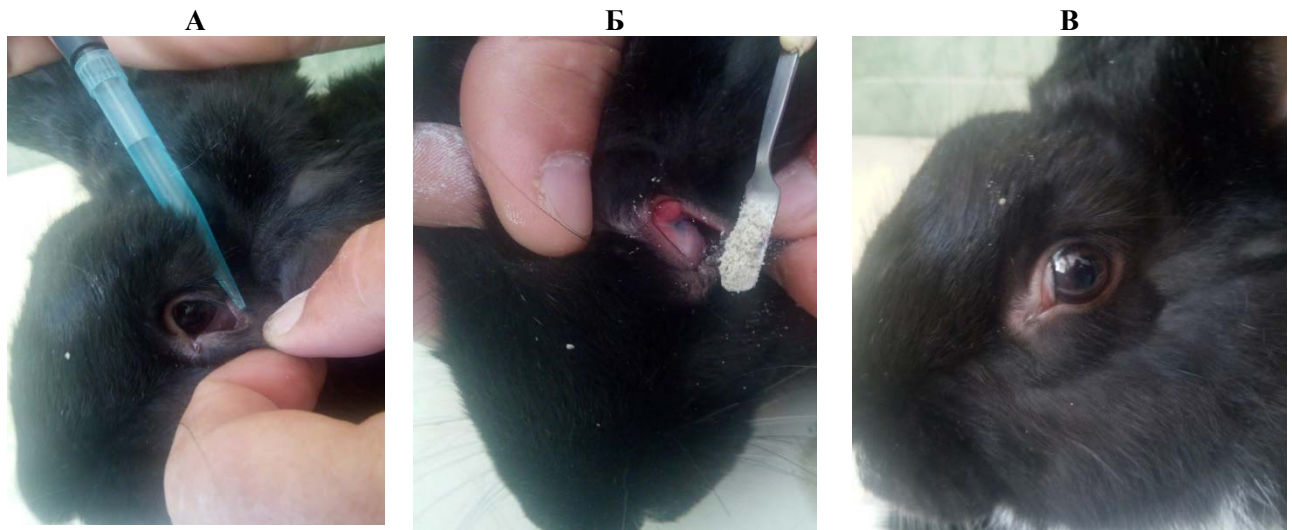


Рис.3.16. Дослідження подразнюючої дії деззасобу на слизовій оболонці ока у кроля.
А – внесення суспензії; Б – внесення нативного засобу; В – контроль

Отримані результати дослідження після проведеної маніпуляції через 1, 24, 48, 72 години та на 14 добу. Результати дії дезінфектанту «Індез» на слизову оболонку ока кролів представлені у таблиці 3.27.

Таблиця 3.27

Результати оцінка подразнюючої дії дезінфектанту «Індез» на слизову оболонку ока кролів (n=3)

Подразнююча дія	Доби спостереження					
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та	14-та
Оцінка дії на слизовій ока у 1-го кроля						
Виділення	2	1	1	1	0	0
Гіперемія	2	1	0	0	0	0
Набряк	1	1	1	1	0	0
Оцінка дії на слизовій ока у 2-го кроля						
Виділення	2	1	1	1	0	0
Гіперемія	2	1	0	0	0	0
Набряк	1	1	1	1	0	0
Оцінка дії на слизовій ока у 3-го кроля						
Виділення	2	1	1	1	0	0
Гіперемія	2	1	0	0	0	0
Набряк	1	1	1	1	0	0

Отже, при внесенні 0,1 мл суспензії та безпосередньо нативного дезінфектанту «Індез» в кон'юнктивальний мішок ока кроля виявили виражений птоз, слезоточивість, посилення судинного малюнка кон'юнктиви ока, але ці клінічні ознаки запалення через 72 год, поступово зникали. Таким чином, досліджуваний засіб не викликає значної подразнюючої дії при нанесенні на слизову оболонку.

3.3.7 Вивчення токсичності при інгаляції на мурчаках

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що Індез не викликав загибелі мурчаків за інгаляційного впливу. Проте у мурчаків III та IV кліток впродовж перших 1-2 год після нанесення на слизові оболонки ока чинив незначну подразнюючу дію (слезоточивість). Через 4-5 год стан здоров'я тварин відповідав фізіологічним показникам.

При інгаляційному потраплянні в організм мурчаків, деззасіб «Індез» на 15-ту добу не викликав розвиток гіперчутливості сповільненого типу. Тварини були активні, добре поїдали корм, реагували на подразники. При патологоанатомічному розтині видимих морфологічних змін у клітинах покривного і залозистого епітелію бронхів та легневих трубочок не виявлено. Запальних реакції та гіперемії судин верхніх дихальних шляхів та легень не спостерігали.

Отже, сухий комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» не викликав розвитку гіперчутливості сповільненого типу, при цьому, окрім сануючої дії яскраво проявив гігроскопічні та дезодоруючі властивості повітря в приміщенні де знаходились клітки з дослідними тваринами.

3.3.8 Вивчення сенсibiliзуючої дії на мурчаках

У результаті досліду встановлено, що після 20-ти разового нанесення препарату спостерігали занепокоєність тварин, фиркання, шкіра в ділянці нанесення набувала світло-рожевого кольору, але вже через 2 години дослідні ділянки не відрізнялися від контрольних, відсутні набряки та крововиливів за добу після нанесення, тобто відсутня алергічна реакція швидкого типу.

Не спостерігали стійкої гіперемії, потовщення шкірної складки з ущільненням шкіри через 24 години в ділянці нанесення, тобто алергічна реакція сповільненого типу теж була відсутня. Вказані вище ознаки дозволяють констатувати факт про відсутність сенсibiliзуючих властивостей деззасобу.

Отже, досліджуваний деззасіб «Індез», за класом токсичності належить до IV класу – мало токсичні речовини, зокрема, при введенні в шлунок, DL_{50} для білих мишей становить – 1149 мг/кг маси тіла; DL_{50} для щурів-самців – $1033,0 \pm 34,3$ мг/кг маси тіла; для щурів-самок DL_{50} – $1000,0 \pm 35,0$ мг/кг маси тіла. Сумарно введена доза $56,8 \text{ см}^3 / \text{кг}$ маси тіла тварини не викликала загибелі білих щурів, коефіцієнт кумуляції препарату становив 5,6 одиниць, що вказує на слабо виражену кумулятивну дію. Оцінюючи параметри токсичності, встановлено, що згідно класифікації за шкірно-резорбтивною токсичністю дезінфікуючий засіб «Індез» відноситься до IV класу, тобто токсичність не виражена. Індез не викликав ознак подразнення шкіри, не призводив до розвитку іритативних реакцій та контактного неалергічного дерматиту у лабораторних тварин і не проявляв дермо-некротичної, подразнюючої дії на шкірі та слизовій оболонці у кроля. При інгаляційному потраплянні у верхні дихальні шляхи мурчаків, не викликав розвиток гіперчутливості сповільненого типу. В процесі проведених досліджень проявив стабільні дезінфікуючі, сануючі, гігроскопічні та дезодоруючі властивості.

3.4 Бактеріологічні дослідження дезінфікуючого засобу «Індез»

3.4.1 Визначення бактерицидного розведення

При вивченні бактерицидного розведення (БР) і бактерицидної концентрації (БК) комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» встановлено, що цей показник для різних груп мікроорганізмів був різний (табл. 3.28).

Як вказують результати досліджень (табл. 3.28) з вивчення мінімальної бактерицидної концентрації Індезу щодо мікроорганізмів встановлено, що цей показник для окремих груп був різним. Зокрема, найбільш чутливими виявились грамнегативні мікроорганізм тест-культура *E. coli*, де загибель клітин наставала в

експозиціях 10 та 30 хв. Бактерицидне розведення було 1912,1 та 2327,8, а бактерицидна концентрація 0,929 та 0,754 %, відповідно. Так, при дії деззасобу «Індез» на грампозитивні мікроорганізми *S. aureus* загибель клітин наставала через 10 та 30 хв. Бактерицидне розведення складало 3745,4 та 2985,2, а бактерицидна концентрація становила 1,129 та 1,029 %, відповідно. Дещо стійкішою виявилася до досліджуваного засобу тест-культура *S. Typhimurium*, зокрема, загибель мікробної клітин наставала через 10 та 30 хв. експозиції. Бактерицидне розведення 3678,3 та 1779,6, а бактерицидна концентрація становила 1,329 та 1,285 %, відповідно.

Таблиця 3.28

Бактерицидне розведення та бактерицидна концентрація деззасобу «Індез» до тест-культур

Тест-культура	Експозиція, хв.	БР	БК, %
<i>E. coli</i>	10	1 : 1912,1	0,929
	30	1 : 2327,8	0,754
<i>S. aureus</i>	10	1 : 3745,4	1,129
	30	1 : 2958,2	1,029
<i>S. Typhimurium</i>	10	1 : 3668,3	1,329
	30	1 : 1779,6	1,285
<i>P. vulgaris</i>	10	1 : 5837,6	1,485
	30	1 : 3509,6	1,228
<i>B. subtilis</i>	10	1 : 3797,3	1,732
	30	1 : 2197,1	0,968

Найменш ефективним виявився досліджуваний засіб «Індез» відносно тест-культури *P. vulgaris*, зокрема, загибель мікробної клітин наставала через 10 та 30 хв. експозиції, бактерицидне розведення 5837,6, та 3509,8, а бактерицидна концентрація становила 1,485 та 1,228 %, відповідно. Стійкішою виявилася до досліджуваного засобу і вегетативна форма тест-культури *B. subtilis*, зокрема, загибель мікробної клітин наставала через 10 та 30 хв. експозиції, при цьому, бактерицидне розведення було 3797,3 та 2197,1, а бактерицидна концентрація становила 1,732 та 0,968 %, відповідно. Отже, незаражуюча бактерицидна концентрації деззасобу «Індез» за експозиції 10 та 30 хвилин становила для грамнегативних мікроорганізмів, зокрема *E. coli* – 0,929 та 0,754 %, грампозитивні мікроорганізми *S. aureus* – 1,129 та 1,029 %, відповідно. В той же

час виявились стійкішими до дезінфектанта *S. Typhimurium* – 1,329 та 1, 285 % та вегетативна форма *B. subtilis* – 1,732 та 0,968 %.

3.4.2 Визначення фенольного коефіцієнта

При визначенні фенольного коефіцієнту встановлено, що бактерицидне розведення деззасобу «Індез» відносно тест-культури *E. coli* за експозиції 10 та 30 хвилин становить, відповідно 1 : 1912,1 та 1 : 2327,8, а для фенолу 1 : 96 та 1 : 252,1. Отже, середній фенольний коефіцієнт Індезу для *E. coli* становить 15,666, тобто знезаражуюча дія досліджуваного засобу до тест-культури *E. coli* в 15,666 рази вища ніж фенолу.

Таблиця 3.29

Фенольний коефіцієнт деззасобу «Індез» до тест-культури *E. coli*

Тест-культура	Експозиція, хв.	Бактерицидне розведення		Фенольний коефіцієнт	Середній фенольний коефіцієнт
		Індез	Фенол		
<i>E. coli</i>	10	1 : 1912,1	1 : 96	19,91	15,666
	30	1 : 2327,8	1 : 252,1	11,756	
<i>S. aureus</i>	10	1 : 3745,4	1 : 98	38,218	26,579
	30	1 : 2958,2	1 : 198	14,94	

При визначенні фенольного коефіцієнту встановлено, що бактерицидне розведення Індезу відносно тест-культури *S. aureus* за експозиції 10 та 30 хвилин, відповідно 1 : 3745,4 та 1 : 2958,2, а для фенолу 1 : 98 та 1 : 198. Середній фенольний коефіцієнт Індезу для *S. aureus* – 26,579. Дані досліджень представлені у табл. 3.29.

3.4.3 Дослідження антимікробної активності за умов використання різних тест-об'єктів

Дезінфікуючий засіб «Індез» застосовували методом рівномірного посипання поверхні тест-об'єктів з розрахунку 50 г/м². При визначенні ефективності антимікробної активності дезінфікуючого засобу на тест-об'єктах встановлено, що він є ефективним відносно тест-культур *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium* при експозиції 24 години і більше. Отримані результати дослідження представлені у таблиці 3.30.

Таблиця 3.30

Дезінфікуючі властивості комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» на тест-об'єктах з тест-культурами *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*

Засіб	Експозиція, годин								
	дерево			кахель			цегла		
Індез порошок	2	6	24	2	6	24	2	6	24
	+	±	-	+	±	-	+	±	-

Примітки: «+» – наявний ріст; «-» – відсутній ріст

Одержані результати свідчать, що протягом 24 год. експозиції досліджуваний засіб проявив ефективно 90 % знезараження мікроорганізмів, тест-культур *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*, нанесених на поверхні тест-об'єктів з деревини, кахелю та цегли.

3.4.4 Вивчення фунгіцидної дії

Результати дослідження щодо впливу різних концентрацій Індезу на культуру мікроміцетів на 5-ту добу дослідження представлені в таблиці 3.31.

Таблиця 3.31

Вплив Індезу на культуру мікроміцетів на 5-ту добу дослідження (M±m, n=5)

Вид гриба	Індез, концентрація				
	0,5	1,0	2,0	3,0	3,5
	діаметр зон затримки росту тест-штамів грибів (мм)				
<i>A. niger</i>	3,0±0,4	4,0±0,3	11,0±0,4	19,0±0,8	21,0±0,2
<i>P. citrinum</i>	6,0±0,2	7,0±0,6	12,0±0,8	21,0±0,7	22,0±0,5
<i>F. moniliforme</i>	11,0±0,9	11,0±0,8	14,0±0,7	24,0±0,2	27,0±0,3

Згідно отриманих даними таблиці 3.34 видно, що дезінфектант «Індез» у концентрації 1,0-2,0 активно затримував ріст культур грибів *A. niger*, *P. citrinum* та *F. moniliforme* в порівнянні з контролем. З підвищенням концентрації дезінфектанту збільшувалась зона затримки росту грибів. Окремі зони затримки росту склали > 5 мм. На рис. 3.16 та 3.17 візуально дуже добре ідентифікуються зони затримки росту грибів у порівнянні з контролем за різних концентрацій дезінфектанта.

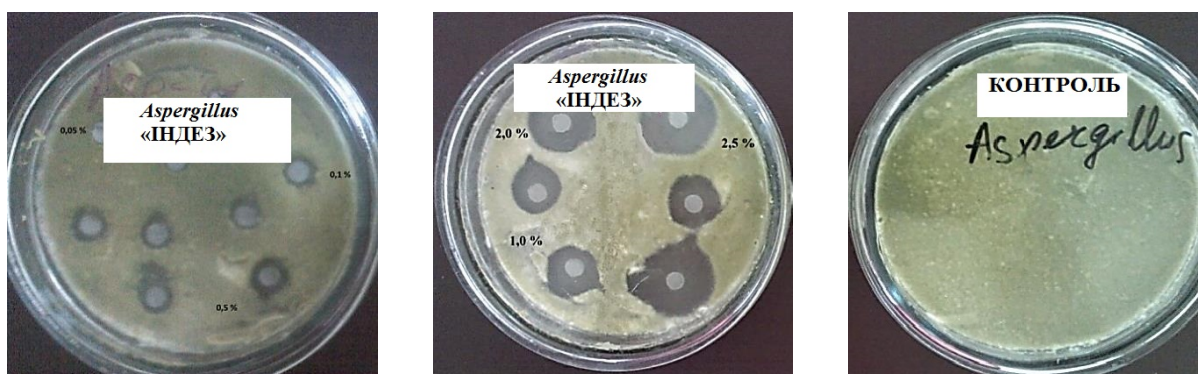


Рис. 3.16. Зони затримки росту культури гриба *A. niger* за дії Індезу, 5-та доба

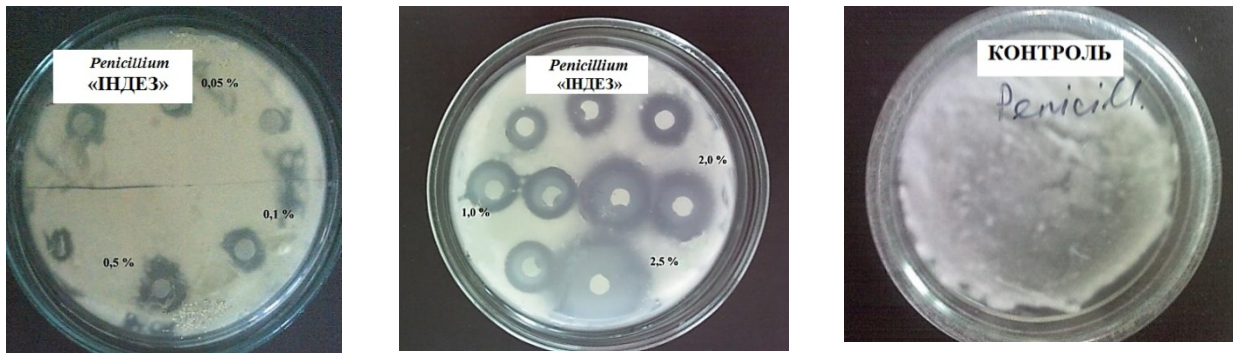


Рис. 3.17 Зони затримки росту культури гриба *P. citrinum* за дії Індезу, 5-та доба

Отже, комплексний дезінфектант «Індез» проявляє фунгіцидні властивості щодо культур грибів *A. niger*, *P. citrinum* та *F. moniliforme*, а також, як ефективний деззасіб володів достатньо високою фунгіцидною дією відносно грибів родів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Fusarium*. Завдяки складникам: трийодметану (йодоформу), окису цинку, залізу (II) сірчано кислому (залізному купоросу), сірчано кислій міді, діоксиду кремнію, цеоліту, які є сильнодіючими антисептиками широкого спектру дії та мають пролонгований період розкладання з достатньо високою протимікробною бактерицидною і фунгіцидною дією та вираженими в'язучими і дезодоруючими властивостями. Досліджуваний деззасіб доцільно використовувати для дезінфекції та санації тваринницьких приміщень.

3.5 Клінічні дослідження комплексного дезінфікуючого засобу «Індез»

3.5.1 Виробничі випробування ефективності у птахівничому господарстві

Виробничі випробування комплексного дезінфектанту «Індез» проводили на базі господарства ФГ «Птиця», с. Репехів, Жидачівського р-ну, Львівської області. В досліді використовували курчата-бройлери кросу Cobb, 2 пташники контрольний і дослідний приблизно по 10000 голів у кожному, які утримувались підлоговим методом на глибокій незмінній підстилці, щільність посадки 17 гол./м² підлоги пташника. Оптимальну температуру в приміщенні підтримували у межах 18-22 °С, а відносну вологість повітря – в межах 60-70%, пил, 6,0 мг/м³, мікроорганізми 650,0 тис.мікр.тіл/ м³, аміак 25,0 мг/м³. Доступ до корму і води для курчат був постійним протягом доби. На пташниках встановлена приточно-втяжна системи вентиляції CL 920. В дослідному пташнику №1 перед прийомом курчат, на підлогу сипали комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» (0,5 кг / 1 м²) і

укладали рівним шаром підстилку завтовшки 10 см. А також для санації приміщення використовували, протягом періоду дорощування в присутності курчат-бройлерів, методом рівномірного посипання поверхні, де утримувались курчата з розрахунку 50 г/м^2 – один раз на тиждень. Аналогічно, перед посадкою курчат на підлогу контрольного пташника № 2 – сипали сухе гашене вапно ($0,5 \text{ кг} / 1 \text{ м}^2$) і укладали рівним шаром підстилку завтовшки 10 см та протягом періоду дорощування використовували традиційний дезінфектант. Рівень бактеріального забруднення повітря в дослідному пташнику до початку та після обробки Індезом представлений в таблиці 3.32.

Як вказують отримані результати при застосуванні біоциду «Індез» рівень загальної бактеріальної забрудненості знизився в пташнику № 1 в 4,35 рази, в тому числі індикаторних мікроорганізмів (СПМ) в 4,03 рази. При цьому, рівень колиформ бактерій зменшився у 1,68 рази. Крім цього, в приміщенні пташника забрудненість повітря аміаком знизилась на 48,0 % (з $25,0 \text{ мг/м}^3$ до $12,0 \text{ мг/м}^3$), що підтверджує пролонговану дезодоруючу дію Індезу в процесі використання його для санації тваринницьких приміщень в присутності птиці.

Таблиця 3.32

Показники бактеріального забруднення пташників в процесі використання деззасобів в присутності курчат-бройлерів

Точки відбору зразків	До обробки, тис. мікр.тіл/м ³				Після обробки, тис. мікр.тіл/м ³			
	Заг. к-ть бактерій	Сер. пок.	СПМ		Заг. к-ть бактерій	Сер.пок.	СПМ	
			%	Сер.%			%	Сер. %
Пташник № 1, дослідний (Індез)								
T ₁	616,0±16,2	616,2	285,4	303,6	133,0±8,02	151,6	0,0	1,33
T ₂	815,0±27,6		310,6		136,0±3,23		2,8	
T ₃	617,0±10,1		315,26		186,0±12,0		1,2	
Пташник № 2, контрольний (традиційний засіб)								
T ₁	633,6±4,33	682,6	315,5	316,6	528,0±20,5	573,3	8,95	12,73
T ₂	808,0±37,1		314,8		624,0±16,8		12,56	
T ₃	696,0±24,7		319,7		568,0±33,3		16,69	

Примітка: в цій і наступній таблиці: * – $p < 0,05$ вірогідність до контролю

Слід зазначити, що в дослідному пташнику № 2 при обробці традиційним деззасобом рівень загальної бактеріальної забрудненості становила – $633,6$ тис. мік. клітин/м³ повітря, після обробки цей показник знижувався на 10 %. Протягом досліду у птиці № 1 та № 2 пташників контролювались морфологічні показники (табл. 3.33). Згідно отриманих

даними встановлено, що концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів коливались в межах фізіологічної норми для цього віку та виду птиці.

Таблиця 3.33

Досліджувані морфологічні показники крові курей-бройлерів за умов застосування деззасобів, (n=30, M±m)

Показники	Період дослідження, доби:	Пташники	
		1 – дослідний	2 – контроль
Гемоглобін, г/л	до обробки	98,1±1,43	98,7±0,66
	після обробки		
	10-та	98,4±0,87	100,4±0,17
	20-та	99,6±0,60	100,4±1,04
Еритроцити, Т/л	до обробки	4,58±0,18	4,70±0,21*
	після обробки,		
	10-та	4,72±0,44	4,78±0,27*
	20-та	4,51±0,24	4,91±0,16*
Лейкоцити, Г/л	до обробки	22,6±0,87	23,6±0,91
	після обробки		
	10-та	19,2±0,37	20,7±0,71
	20-та	19,1±0,37	20,2±0,58

Отримані результати біохімічних досліджень наведено в табл. 3.34.

Таблиця 3.34

Досліджувані біохімічні показники сироватки крові курчат-бройлерів, (n=30, M±m)

Показники	Період дослідження	Пташники	
		1 – дослідний	2 – контроль
АсАТ, мккат/л	до обробки	198,5±2,04	190,2±1,82
	після обробки, доба		
	10-та	201,9±1,27	196,5±1,90
	20-та	202,7±2,24	197,7±1,52
АлАТ, мккат/л	до обробки	4,64±0,08	4,35±0,33
	після обробки, доба		
	10-та	4,04±0,72	4,48±0,24*
	20-та	4,72±0,06	4,32±0,61
Лужна фосфатаза, мкмоль/л	до обробки	1383,4±1,23	1364,6±1,57
	після обробки, доба		
	10-та	1374,2±1,88	1384,8±2,58
	20-та	1374,6±2,5	1365,2±2,18
Загальний протеїн, г/л	до обробки	57,8±0,07	57,4±0,76
	після обробки, доба		
	10-та	58,1±0,69	60,7±0,67*
	20-та	58,2±0,07	58,4±0,78
Загальний білірубін, мкмоль/л	до обробки	2,84±0,19	2,69±0,22
	після обробки, доба		
	10-та	2,13±0,22	2,25±0,14
	20-та	1,98±0,26	1,84±0,27

Слід зазначити, що упродовж експерименту в сироватці крові контрольної та дослідної птиці досліджувані показники знаходились на одному рівні з незначним коливанням у межах фізіологічної норми. Отже, за результатами проведених досліджень суттєвих змін клінічних, гематологічних, біохімічних показників у курчат-бройлерів не спостерігали, що свідчило про відсутність токсичного впливу комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» на організм. Ефективність використання сухого дезінфектанту «Індез» представлена в таблиці 3.35.

Таблиця 3. 35

Збереженість та щотижневі прирости маси тіла курчат

Тижні життя	Показники	Пташники,	
		1 - контроль	2 - дослід
1	% загибелі	1,91 ± 0,14	1,48 ± 0,14
	сер.м.т., г	120,52 ± 20,4	125,7 ± 32,9
2	% загибелі	1,68 ± 0,64	1,19 ± 0,23
	сер.м.т., г	220,53 ± 23,19	240,45 ± 56,1
3	% загибелі	2,48 ± 0,24	1,79 ± 0,44
	сер.м.т., г	340,65 ± 21,64	370,45 ± 18,84
4	% загибелі	2,73 ± 0,19	1,04 ± 0,54
	сер.м.т., г	660,49 ± 83,18	740,81 ± 35,24
5	% загибелі	2,60 ± 0,53	1,73 ± 0,84
	сер.м.т., г	1050,7 ± 48,28	1700,5 ± 24,31
6	% загибелі	2,92 ± 0,68	1,91 ± 0,41
	сер.м.т., г	1770,61 ± 21,71	2240,5 ± 43,6

Безпечність використання Індезу на виробництві підтверджена результатами патоморфологічного дослідження. При патологоанатомічному розтині курчат з дослідного пташника встановили, що стан слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, трохеї та повітроносних мішків без видимих макроскопічних змін. Гістологічно, після застосування біоциду «Індез», дистрофічно-некротичних, запальних змін у клітинах покривного і залозистого епітелію бронхів та легневих трубочок, келехоподібних клітинах не виявляли, тому секреторна здатність трахеальних залоз не порушена. У легнях дослідної птиці ознак запальної реакції (гіперемії судин, ексудативних та проліферативних процесів) не виявляли. Тоді, як в птиці з контрольного пташника, відмічали клітинну проліферацію вогнищевої

лімфоїдної тканини парабронхіальних комплексів, в основному псевдоеозинофілами і лімфоцитами, що на нашу думку, могло бути пов'язано з реакцією організму курей-бройлерів на зростаючу бактеріальну забрудненість повітря. Показники приросту маси тіла курчат-бройлерів дослідних груп були значно вищими у порівнянні з контрольною групою. Добовий приріст маси тіла курчат у середньому становив 35-45 г, що майже у 2 рази більше, ніж у контрольній групі. Маса тіла курчат, контрольного пташника, була у середньому на 3-6 % нижчою від очікуваної.

Отже, отримані результати підтверджують доцільність використання комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» в системі ветеринарно-санітарних заходів у птахівничих господарствах з підлоговим методом утримування курей на глибокій незмінній підстилці.

3.5.2 Вивчення ефективності дезінфікуючого засобу «Індез» у порівнянні з деззасобом «Сталосан Ф»

Виробничі випробування комплексного дезінфектанту «Індез» проводили на базі господарства ТОВ «Універсалік», Львівська обл., Городоцький р-н, с. Керниця. В процесі виконання дослідів використовували поросят великої білої породи, розміщені у 2-ох свинарниках, контрольний і дослідний, по 250 гол у кожному. Ефективності знезараження приміщень дезінфектантом «Індез» проводили у 2-ох свинарниках площею по 2000 м², секції дорощування поросят 1-місячного віку відлучених від свиноматок у віці 30 діб. Групи формували за принципом аналогів, фізіологічно і клінічно здорових тварин, масою тіла 14-16 кг. Умови утримання, тип та режим годівлі були ідентичними, що відповідали даному віку поросят. Прибирання в станках проводилося механічним методом. Перед постановкою на дорощування їх зважували, розміщали по 30 голів у клітку. Дослідження показали, що температура повітря у приміщеннях в контрольному та дослідному була у межах 20,0±2,36 °С. Відносна вологість коливалась від 70-74 ±5,12 %, що відповідає нормам ВНТП. На стінах, стелі та огорожувальних конструкціях, де утримувалися поросята спостерігали не значний конденсат вологи, концентрація шкідливих

газів (вуглекислого, аміаку і сірководню) дещо перевищувала нормативні показники. Після годівлі поросят, приміщення і обладнання механічно очищали і мили водопровідною водою. При дослідженні мікроклімату у контрольному та дослідних приміщеннях встановлено, що гігієнічні показники практично не відрізнялись. Параметри мікроклімату свинарників за умов вирощування свиней наведено в табл. 3.36.

З метою розробки режимів проведення дезінфекції у приміщеннях свинарнику дезінфікуючим засобом «Індез» для порівняння використовували відомий дезінфектант «Сталосан Ф». В приміщеннях розміщували тест-об'єкти, які експериментально були інфіковані *E. coli* та *S. aureus* у розведенні, що відповідало 2 млрд/см³.

Таблиця 3.36

**Параметри мікроклімату у свинарниках секція дорощування поросят
($M \pm m$, n = 30)**

Показники	Контроль – Сталосан Ф	Дослід – Індез
Температура, °С	20,0±2,16	20,5±2,36*
Відносна вологість, %	70,4±4,21	71,2±5,16
Вміст вуглекислого газу, %	0,19±0,06	0,21±0,03
Аміак, (NH ₃), мг/м ³	23,4±1,20	23,6±1,12*
Сірководень, (H ₂ S), мг/м ³	12,4±2,26	16,6±1,18
Освітленість, люкс	75,7±4,45	74,5±4,16

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно із контролем

Використаний альтернативний, дезінфікуючий засіб «Сталосан Ф», виробник: Компанія «Stormøllen A/S» Ringsbjergvej 16, DK-4682, Denmark (Данія), випускається у формі порошку червоно-коричневого кольору. Згідно листівки-вкладки, в склад препарату входить: міді сульфат, а також неактивні компоненти: дифосфат кальцію; монофосфат кальцію; сульфат кальцію; сульфат заліза; оксид заліза і кремнієвий цеоліт. Приміщення перед дезінфекцією добре очищали, мили водою. В дослідному свинарнику першу дезінфекцію проводили за три доби до комплектації груп тварин використовували Індез методом рівномірного посипання поверхні кліток з розрахунку 80 г/м². Протягом першого місяця дорощування в присутності поросят для санації приміщення використовували Індез з розрахунку 50 г/м² – раз в тиждень.

В контрольному свинарнику першу дезінфекцію проводили за три доби до комплектації груп без тварин використовували відомий дезінфектант «Сталосан Ф» з розрахунку 50,0 г/м² поверхні підлоги 3 дні поспіль. Після комплектації тварин у присутності тварин 2-3 рази на тиждень з нормою витрати 50,0 г/м². Змиви брали з поверхонь до дезінфекції та через 3 доби після дезінфекції. За дезінфекції приміщень у присутності поросят дезінфектантом «Сталосан Ф» знезаражувалась поверхня інфікованих тест-об'єктів з бетону від культур *E. coli* та *S. aureus*. На поверхнях приміщення загальна бактеріальна забрудненість зменшилась на 94,4 %, знезараження від *E. coli* та *S. aureus* було, відповідно на – 56,5 та 73,2 %, концентрація аміаку знизилась на 51,79 %, у порівнянні до дезінфекції (табл. 3.37).

Таблиця 3.37

**Ефективність знезараження свинарнику дезінфектантом «Індез»,
(n=30, M±m)**

Об'єкти дезінфекції та мікробні тест-культури	Бактеріальна забрудненість, тис.мік.тіл			Знезараження Д / К, %
	дослід		контроль	
	до	після		
поверхня приміщення, тис.мік.тіл/м ²				
Заг. бакзабруднення	256,4±1,60	12,6±0,03*	14,4±6,12	95,1/94,4
повітря приміщення, тис.мік.тіл/м ³				
Концентрація аміаку, мг/м ³	21,9±1,42	9,1±0,31*	10,6±4,02	58,4/51,9
тест-об'єкт (бетон) інфікований тест культурами, тис.мік.тіл/м ²				
<i>E. coli</i>	288,1±1,09	118,91*	125,4±1,99	58,7/56,5
<i>S. aureus</i>	382,2±1,74	98,82*	102,3±2,55	74,1/73,2

Примітка: *-p≤0,05

Як вказують отримані результати (табл. 3.38) при дезінфекції свинарників у присутності поросят дезінфектантом «Індез» повністю знезаражувалась поверхня і тест-об'єкти з бетону утримувалась чистими від культур *E. coli* та *S. aureus* протягом 5діб. На поверхнях приміщення загальна бактеріальна забрудненість зменшилась на 95,1 %, знезараження від *E. coli* та *S. aureus* було, відповідно на 58,7 та 74,1%, концентрація аміаку в повітрі знизилась на 58,4 % в порівнянні з початковими даними. В результаті експериментальних, виробничих дослідів щодо вивчення ефективності застосування дезінфектанту «Індез» для профілактичної дезінфекції приміщень в присутності поросят встановлено, що деззасіб є ефективним та безпечним для тварин і його доцільно використовувати з розрахунку 50 – 80 г/м².

Ефективність використання сухого дезінфектанту «Індез» в табл. 3.38.

Таблиця 3.38

Ефективність використання дезінфектанту «Індез»

Показники	Одиниці виміру	Групи тварин		Різниця, %
		контроль	дослід	
Кількість дослідних поросят	гол.	250	250	-
Середньодобовий приріст	г	423,1±1,14	434,5±1,4	2,69
Загибель	гол.	15,0	5,0	4,0
Частота розладів травлення (діарея)	гол.	14,0	5,0	3,6
Частота респіраторних захворювань	гол.	25,0	5,0	8,0

Як видно з даних наведених у табл. 3.39, у дослідній групі, за умов використання сухого дезінфектанту «Індез», встановили збільшення середньодобового приросту маси тіла поросят на 2,69 %, зменшувалася частота випадків захворювань шлунково-кишкового тракту на 3,6 % та частота респіраторних захворювань на 8,0 %, зменшувалась загибель тварин на 4,0 % в порівнянні з контрольною групою. При цьому, відмічено, що поросята були жвавішими, активніше споживали корм. Отже, використання сухого дезінфектанту «Індез» з розрахунку 50 – 80 г/м², при вирощуванні поросят в умовах даного господарства сприяло покращенню продуктивності, збереженню поголів'я, а також створювало можливість зменшення частоти випадків захворювань шлунково-кишкового тракту та респіраторних захворювань у поросят секції дорощування в порівнянні з контролем.

Отже, за результатами досліджень встановлено, що «Індез» ефективно проявляв бактерицидну дію, щодо *E. coli* та *S. aureus*, загальна бактеріальна забрудненість зменшилась на 95,1 %, знезараження від *E. coli* та *S. aureus* 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 за імпортований «Сталосан Ф». Отримані результати підтверджують доцільність використання комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» в системі ветеринарно-санітарних заходів для дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування.

Результати проведених досліджень висвітлені у публікаціях [290, 291, 292, 293, 294, 295, 296].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Одним з головних питань ветеринарного нагляду є якість і безпека отриманої тваринницької продукції, яка залежить від багатьох факторів, і в першу чергу, від здоров'я тварин. Як відомо, порушення санітарних норм і правил утримання сільськогосподарських тварин і птиці призводить до збільшення захворюваності, загибелі, а також витрат на їх лікування, а це, в свою чергу – до недоотримання продукції тваринництва і птахівництва та зниження її якості.

Мікроклімат тваринницьких приміщень, з високою концентрацією у повітрі мікробних тіл, а особливо гній, який багатий на органічні речовини, сприяє розвитку різних мікроорганізмів, які можуть призводити до захворювань тварин і людей [1, 8, 222, 237, 238, 239]. На думку зарубіжних і вітчизняних вчених, такій сфері інтенсивного виробництва, як тваринницька галузь, в комплексі профілактичних заходів, поряд з використанням імунобіологічних та хіміотерапевтичних засобів, важливе значення належить біозахисту [239, 240, 241, 242, 243, 244, 249, 250, 251, 252]. Для ефективності останнього, вагому роль повинна відігравати дезінфекція, яка направлена на знешкодження збудників в навколишньому середовищі [134, 297, 298].

На фоні зростаючих вимог до біоцидів, які призначені для дезінфекції в присутності тварин, ставляться надзвичайно високі параметри не лише до спектру бактерицидних властивостей, фізико-хімічних показників, але і їх екологічної безпеки та токсикологічних характеристик. У цьому випадку, справедлива закономірність — чим вище концентрація дезінфікуючого засобу, тим швидша і ефективніша його дія. Для вибору ефективного дезінфікуючого засобу, потрібно теоретичним або експериментальним шляхом визначити потенційні патогенні мікроорганізми і переконатися в тому, що обраний дезінфектант активний відносно даних мікроорганізмів

та не токсичний для тварин і навколишнього середовища [59]. Зокрема, деззасоби повинні мати високу протимікробну активність відносно всіх збудників інфекційних, вірусних і паразитарних захворювань, нетоксичні для людей і тварин, не пошкоджувати шкіру і слизові оболонки, бути дешевим, не мати запаху і властивостей барвників. Бажано, щоб ці засоби діяли швидко і тривалий час зберігали свою активність у середовищах з високим вмістом білка, ексудату чи різних волокон, при цьому, не повинні псувати предмети, що підлягають обробці.

У тваринницьких господарствах України використовують багато різних дезінфікуючих засобів, які мають різний хімічний склад та форму – рідкі або сухі. В залежності від способу утримання тварин та виробничої необхідності проводиться підбір біоциду, при цьому, важливе значення має тип підлоги у приміщенні [19]. Наприклад на щілинних підлогах доцільніше використовувати тільки рідкі дезінфектанти, на бетонних, дерев'яних та інших суцільних поверхнях – рідкі та сухі [99]. При утримуванні тварин на глибокій підстилці доцільним буде використання «підсушувачів», тобто сухих засобів, які окрім дезінфікуючої дії, володіють гігроскопічними і дезодоруючими властивостями [50, 51].

Зазвичай, перевагу надають комплексним засобам, які відповідають основним вимогам: універсальні, стабільні при транспортуванні, розчинні у воді або інших рідинах, активні щодо широкого спектру мікроорганізмів, не проявляють корозійних властивостей стосовно будівельних конструкцій, екологічно безпечні [49].

Над питаннями використання хімічних засобів для дезінфекції та їх ефективності працювало багато іноземних та вітчизняних вчених, зокрема, Сергієнко О. І. [2001, 2005]; Коцюмбас І. Я. [1997, 2001, 2005, 2013]; Косенко М. В. [1997, 2007]; Березовський А. В. [2012, 2014, 2018]; Коваленко В. Л. [2004, 2007, 2008]; Фотіна Т. І. [2014], Шкромада О. І. [2017], Лясота В. П. [2006, 2007, 2018] та ін. Кожен запропонований дезінфікуючий засіб відрізнявся хімічною структурою, активністю проти

різного виду мікроорганізмів і умовами, за яких вони проявляли максимальну дію. Проте, біоциди, які певний час застосовувались у тваринництві, втрачають свою актуальність через набуття до них резистентності мікроорганізмів, при цьому, вони можуть нести і екологічну небезпеку [4]. Саме тому, важливим завданням сьогодення є розробка нових дезінфікуючих засобів, які сприятимуть значному підвищенню економічної ефективності тваринницької галузі.

Створення нових ефективних дезінфікуючих засобів є однією з основних проблем дезінфекції, і ця проблема не втрачає своєї актуальності в процесі її вирішення. Навіть при широкому асортименті біоцидів, які в основному відповідають сучасним вимогам, є необхідність розробки нових засобів. Це обумовлено постійним підвищенням вимог до їх властивостей, відкриттям і виробництвом нових ефективних хімічних речовин та змінами умов їх застосування [4, 59].

Обраний нами напрямок досліджень за темою дисертації пов'язаний з розробкою і токсикологічною оцінкою нового комплексного сухого дезінфікуючого засобу «Індез».

Аналізуючи величезний, експериментальний арсенал теорії і практики вдосконалення дезінфікуючих засобів можна виділити основні етапи розробок, зокрема, напрям вдосконалення властивостей, способи підвищення антимікробної активності, зниження токсичності, поліпшення фізико-хімічних властивостей тощо [131, 142, 171, 172].

Створення дезінфікуючих засобів це складний багатогранний процес, в якому умовно можна виділити чотири умовні етапи. Перший етап починається з вивчення стану асортиментної забезпеченості і задоволення потреб практики використання дезінфікуючих засобів. Для цього виявляють, які недоліки притаманні для існуючих засобів, а в результаті визначають для якої мети і з якими властивостями доцільно створювати новий. Після встановлення таких вимог, розпочинають дослідження властивостей певних хімічних речовин, що можуть володіти антимікробною дією і здійснюють їх

аналіз з метою створення найбільш оптимального дезінфікуючого засобу. Для створення потрібного засобу, як дезінфікуючу речовину можна вибрати вже відому хімічну речовину або прийти до висновку про необхідність цілеспрямованого синтезу нових. Крім того, при виборі дезінфікуючої речовини необхідно враховувати можливості сировинної бази, при цьому провівши її економічну оцінку. Також постає питання про напрямки, шляхи та способи вдосконалення дезінфікуючої речовини, яка вводиться в рецептуру.

Активність антимікробних сполук, як правило, залежить від показника рН середовища. Наприклад дезінфікуючі засоби, які містять Хлор і Йод можуть втрачати свою активність за умов збільшення показника рН середовища [173,190,193, 254, 255, 256].

Багато дезінфікуючих речовин — гіпохлорит, йодоформ та ряд інших хімічних дезінфектантів взаємодіють з органічними сполуками, що залишилися на погано очищеній поверхні, і втрачають свою біологічну активність, а мікроорганізми в тріщинах, подряпинах та інших нерівностях поверхні, всередині мінеральних забруднень можуть бути не повністю знешкоджені після обробки. Щоб дія хімічних дезінфектантів була ефективною, поверхня перед обробкою повинна бути ретельно очищена [174, 175, 176].

Також потрібно враховувати, що із збільшенням жорсткості води знижується біологічна активність дезінфікуючих засобів, у результаті їх взаємодії з солями води. Наприклад, четвертинні амонієві сполуки не сумісні з солями Кальцію і Магнію. При жорсткості води > 200 ppm дезінфікувати поверхню четвертинними амонієвими сполуками без додавання речовин, які пом'якшують воду, марно [154, 177, 195, 257].

Використання при розробці комбінації двох і більше складників дезінфікуючого препарату дозволяє розширити його спектр антимікробної дії. Окрім цього, важливим є можливість використання його у присутності

тварин, при цьому, і одночасний позитивний вплив на санітарні умови утримання [178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185].

Отже, на основі аналізу властивостей відомих дезінфікуючої речовини, беручи до уваги потреби практики ветеринарної медицини та відповідні вимоги до деззасобів і цільового призначення, а також аналізуючи можливості бази хімічної сировини було створено новий комплексний сухий деззасіб «Індез». Це дрібний аморфний порошок сірого кольору із специфічним запахом. До його складу входять трийодметан (йодоформ), цинку окис, залізо (II) сірчаноокисле (залізний купорос), мідь сірчаноокисла, кремнію діоксид, цеоліт, а також активні ефірні масла, комплекс поверхнево активних речовин і регуляторів рН, допоміжні речовини.

В рецептурі створеного нами деззасобу було використано вже відомі хімічні антимікробні речовини, тому наступним кроком наших досліджень було уточнення і підтвердження його фізико-хімічних властивостей (стабільності); дослідження антимікробної активності (ступінь антимікробної активності, спектр антимікробної дії відносно бактерій і різних видів грибів) всебічне вивчення токсичності та розробка гігієнічних норм застосування у тваринництві.

Один із основних складників розробленого нами засобу є трийодметан (йодоформ) – жовта кристалічна речовина з сильним характерним запахом, практично нерозчинна у воді. Важко розчинний у спирті, добре розчиняється в хлороформі. (Номер CAS 75-47-8, ММ 393,7 г/моль) [288]. За хімічними властивостями відповідає галогенопохідним вуглеводням, а як сануючий засіб хлоретила, хлороформу, йодоформу, фторотану. Трийодметан під час нагрівання розкладається з виділенням HI, а при дії світла виділяє Йод [186, 187, 188, 189]. Йодофори частіше за інших йодвмісних сполук використовуються в якості дезінфікуючих агентів. Оскільки їх активність щодо мікроорганізмів збільшується із зниженням значення рН, трийодметан часто комбінують із

фосфорною кислотою. Їх поєднання із ПАР і кислотами надає їм миючі властивості. Такі засоби, володіють одночасно миючими і дезінфікуючими властивостями, мають кращу розчинність у водних розчинах, ніж суспензії чи водні розчини Йоду. Вони не володіють різким запахом і шкірно-подразнюючою дією [281, 282].

Ще одним із складників розробленого нами засобу є цинку окис, який являє собою дрібний аморфний порошок білого або жовтувато-білого кольору, практично нерозчинний у воді та спирті 96%, розчиняється в розведених мінеральних кислотах, володіє в'язучою, адсорбуючою, антисептичною дією, викликає денатурацію білків і утворення альбумінатів.

Мідний купорос (міді сульфат пентагідрат) це кристали яскраво-синього кольору, легко розчинні у воді, у метанолі, практично не розчинні у 96 % спирті. Сульфат заліза (II) (залізний купорос) є складною неорганічною речовиною з хімічною формулою $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Окиснення $\text{Fe}(\text{OH})_2$, що утворюється в результаті гідролізу залізного купоросу, при $\text{pH} < 8$ перебігає повільно, Залізо сірчанокисле більш відоме під назвою залізний купорос з молекулярною формулою: FeSO_4 . За своїм зовнішнім виглядом залізний купорос є кристалічною речовиною зеленуватого кольору без запаху, з характерним терпким смаком. Володіє швидкою розчинністю та низькою кислотністю. Він зарекомендував себе в якості фунгіцидного засобу, що застосовують для дезінфекції приміщень.

Згідно Фармакопеї США трийодметан в чистій субстанції визначають методом оберненого титрування з використанням ферум амоній сульфату як індикатора. В Європейській Фармакопеї та Державній фармакопеї України відсутні статті щодо визначення цієї сполуки, як в субстанції так і в готовій лікарській формі. Оскільки, до складу дезінфекційного засобу «Індез», крім трийодметану входять солі феруму, методику Фармакопеї США використати було неможливо, через вплив феруму на ідентифікацію точки еквівалентності.

Нами була розроблена методика спектрофотометричного визначення трийодметану, яка ґрунтується на здатності розчинів цієї хімічної сполуки поглинати світло в УФ-ділянці спектру, а саме за 340 ± 2 нм. В процесі розробки було досліджено умови максимального вилучення трийодметану з дезінфекційного засобу. А саме, максимальний аналітичний сигнал досягався після дворазового екстрагування трийодметану етанолом. Діапазон лінійності знаходився 12 – 37 мкг/мл, межа виявлення – 3,5 мкг/мл, межа визначення – 11,7 мкг/мл, коефіцієнт кореляції – 0,9997. При цьому, нами встановлено, що присутність в суміші неорганічних солей практично не впливали на визначення трийодметану. Електронні спектри світлопоглинання розчинів стандартного та досліджуваного зразків, а також графіку лінійної залежності величини аналітичного сигналу від концентрації трийодметану свідчать, що розроблена нами методика дозволяє якісно ідентифікувати та кількісно визначити вміст трийодметану в сухому комплексному дезінфекційному засобі «Індез».

Стабільність це одна з найважливіших характеристик дезінфікуючого засобу. Виробник повинен гарантувати вміст діючих речовин протягом певного терміну за різних умов зберігання [84, 229, 238]. У розведених розчинах Йод має тенденцію до випаровування, особливо активно цей процес протікає при температурі вище 50°C , в той же час йодофори у вигляді концентрованих і стабілізованих розчинів мають тривалі терміни зберігання [130, 258, 259].

При вивченні стабільності створеного комплексного дезінфікуючого засобу «Індез» у процесі зберігання за температури від $+6$ до 21°C встановлено, що упродовж 24 місяців засіб зберігав свої початкові параметри. А саме: зовнішній вигляд – сипкий порошок світло бежево-сірого кольору із специфічним запахом, масова частка вологи була 7,9 %, вміст сирової золи – 92,4 %, золи нерозчинної в HCl – 7,5 %, трийодметану у перерахунку на Йод – 1420 мг/кг, Заліза – 445 мг/кг, Цинку – 1625 мг/кг, Міді – 624 мг/кг. Крім цього, контролювали показники безпеки, а саме:

вміст Свинцю – 10,5 мг/кг, Кадмію – 0,0095 мг/кг, Миш'яку – 8,3 мг/кг, Ртуті – 0,001 мг/кг.

Для підтвердження ефективності було використано класичні тест-штами мікроорганізмів: *Esherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Механізм дії різних антисептиків і дезінфікуючих речовин неоднаковий, хімічні речовини можуть впливати на мікробну клітину декількома способами, один з них – коагуляція протеїну. У звичайному стані протеїн знаходиться в середині клітини [260, 261, 262, 263, 264]. Дезінфікуючі засоби взаємодіючи з протеїном, викликають його коагуляцію і випадіння в осад, при цьому, мікробна клітина перестає функціонувати в нормальному режимі і гине. Ще один із способів впливу дезінфікуючої речовини на мікроорганізми – руйнування мембрани клітини. Мембрана клітини працює як вибірковий бар'єр: одні розчини вона пропускає всередину клітини, інші не здатні подолати перепону. Речовини, які сорбуються на клітинній мембрані можуть помітно змінити її фізико-хімічні характеристики, перешкоджаючи нормальному функціонуванню, що в свою чергу, може призвести до пригнічення активності або порушення проникливості плазматичної мембрани та загибелі мікробної клітини [265, 266, 267, 268, 269]. Як показали спостереження, після проникнення всередину клітини у достатній кількості активно діюча речовина вступає у взаємодію з різними компонентами клітини, які виконують життєво важливі для мікробів функції (дихання, обміну речовин, розмноження тощо) та гальмує важливі для життєдіяльності мікроорганізмів ферменти [270, 271, 272, 273, 274, 275].

Встановлено, що досліджуваний нами сухий комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» є достатньо стійким за умов зберігання за температури від +6 до 21⁰С, при цьому, він зберігав свою бактерицидну активність до *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* та *P. aeruginos* протягом 24 місяців. Володів достатньо високою фунгіцидною дією відносно грибів родів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Fusarium*, а також пролонгованою дезодоруючою дією. Ці якості підкреслюють його доцільність використання для дезінфекції тваринницьких приміщень, оскільки, він

відповідає всім вимогам щодо дезінфікуючих засобів. А також характеризується високою активністю в присутності біологічних субстратів, важливо, що він є хімічно стійким та доступним з погляду його виробництва і вартості.

На нашу думку, бактерицидні властивості і достатньо високий знезаражуючий ефект Індезу ґрунтується на спектрі антимікробної дії його складників щодо різних грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів. Зокрема, трийодметан (йодоформ) – здатний заміщувати атоми Гідрогену біля атомів Азоту в аміногрупах білкових молекул, що в подальшому, викликає денатурацію білка та загибель мікроорганізмів [276, 278]. Сполуки металів Залізо (II) сірчаноокисле (залізний купорос) і окис цинку – викликають блокаду сульфгідрильних груп ферментних систем протоплазми мікробної клітини та сприяють утворенню альбумінатів [279].

Джерело збудника інфекції є обов'язковим первинним елементом, що забезпечує можливість виникнення й поширення інфекцій та розвиток епізоотичного процесу. Своєчасне виявлення і ліквідація джерела збудника інфекції це один із найважливіших протиепізоотичних заходів [20, 38, 163, 280]. Тому ефективність дії дезінфекційних засобів на мікробні клітини визначається не тільки по тому, як порушуються і змінюються процеси в мікробній клітині, а й по швидкості їх загибелі.

Існуючими вимогами оцінки ефективності і безпеки деззасобів передбачено проведення досліджень щодо визначення бактерицидного розведення (БР), бактерицидної концентрації (БК) і фенольного коефіцієнту (ФК) [226, 227, 231, 237, 283, 285].

Проведеними нами дослідженнями було встановлено, що найбільш чутливими до Індезу виявились грамнегативні мікроорганізм (тест-культура *E. coli*). Загибель клітин наставала в експозиціях 10 та 30 хв., бактерицидне розведення, відповідно було 1912,1 та 2327,8, а бактерицидна концентрація – 0,929 та 0,754 %, відповідно. При дії деззасобу «Індез» на грампозитивні мікроорганізми *S. aureus* загибель клітин наставала за експозиції 10 та 30 хв. бактерицидне розведення – 3745,4 та 2985,2, відповідно, а бактерицидна концентрація становила 1,129 та 1,029 %, відповідно.

Дещо стійкішою виявилася до досліджуваного засобу тест-культура *S. Typhimurium*, зокрема, загибель мікробних клітин наставала за експозиції 10 та 30 хв., бактерицидне розведення було 3678,3 та 1779,6, відповідно, а бактерицидна концентрація – 1,329 та 1,285 %. Найменш ефективним виявився досліджуваний засіб «Індез» відносно тест-культури *P. vulgaris*, зокрема, загибель мікробних клітин наставала за експозиції 10 та 30 хв., бактерицидне розведення – 5837,6, та 3509,8, а бактерицидна концентрація – 1,485 та 1,228 %, відповідно. Стійкішою виявилася до досліджуваного засобу і вегетативна форма тест-культури *B. subtilis*, зокрема, загибель мікробних клітин наставала за експозиції 10 та 30 хв, при цьому, бактерицидне розведення – 3797,3 та 2197,1, а бактерицидна концентрація – 1,732 та 0,968 %, відповідно. Середній фенольний коефіцієнт Індезу для *E. coli* становив 15,666, для *S. aureus* – 26,579. Встановлено, що при експозиції 24 години і більше дезінфікуючий засіб проявляв 90 % бактерицидні властивості, стосовно тест-культур *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*.

Проблема якісної дезінфекції буде недостатньо вивченою, якщо ветеринарні засоби, що застосовуються не досліджуються щодо їх протигрибкової дії. Якщо взяти до уваги плісєневі чи дріжджові гриби, то останнім часом з'явилися багато повідомлень, що вони надзвичайно поширені і стійкі в зовнішньому середовищі, саме тому, наступним етапом наших досліджень було вивчення фунгіцидної дії сухого комплексного деззасобу «Індез» до музейних штамів грибів. Згідно отриманих даних досліджуваний засіб активно затримував ріст культур грибів *A. niger*, *P. citrinum* та *F. moniliforme* в порівнянні з контролем. За умов підвищення концентрації дезінфектанту збільшувалась зона затримки росту грибів, окремі зони затримки були >15 мм. Отже, досліджуваний засіб володіє достатньо високою фунгіцидною дією стосовно грибів родів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Fusarium*, а також проявляє стабільну пролонговану сорбційну та дезодоруючу дію.

Наступним етапом досліджень було вивчення стійкості мікробної тест-культури до дезінфікуючого засобу, при нанесенні її на поверхні тест-

об'єктів з деревини, кахлю та цегли, що імітують будівельні конструкції, які використовують для обладнання тваринницьких приміщень.

Встановлено, що дезінфікуючий засіб був ефективним відносно *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium* при знезараженні деревини, кахлю та цегли. Відмічали затримку росту тест-культури при експозиції 60 хв. Проявляв ефективне 90 % знезараження від *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*. Отримані нами результати перегуковуються із результатами досліджень В. І. Козій, Н. В. Авраменко, О. С. Погорілий та ін., (2005), О. М. Якубчак, (2010), О. Г. Бордунова, Ю. А. Байдевятов та ін., (2001), які встановили, що під впливом світла та кисню, трийодметан повільно розпадається з виділенням чистого Йоду та проявляє швидку бактерицидну дію [130, 131, 142, 285, 286, 287].

Активність йодовмістних речовин за своєю дією на вегетативні клітини можна порівняти з хлорвмістними, проте дія йодофорів на спороутворюючі бактерії слабша, хоча вони більш стійкіші до впливу органічних речовин. Проте, ряд науковців довели, що механізм їх антимікробної дії є подібними [18, 36, 43, 57, 60, 130, 288]. Активність хлормістких дезінфікуючих засобів збільшується з підвищенням температури їх розчинів. Однак, за температури вище 60°C проходить швидкий розпад засобу, а вміст активного хлору в розчині знижується.

Доведена ефективність комплексного, сухого дезінфікуючого засобу повинна перегукуватися із безпечністю препарату, за умови його використання в присутності тварин. Незалежно від того, чи призначений дезінфікуючий засіб для використання тільки на поверхнях, які вступають в тісний контакт з тваринами, або як універсальний засіб на об'єкті, важливо, щоб він не створював небезпеки здоров'ю тварин та навколишньому середовищі. З цією метою наступним етапом дослідження, було визначення токсичності сухого дезінфікуючого засобу «Індез».

Токсичність – один із факторів, який визначає ступінь тяжкості отруєння напряму пов'язаний із взаємодією хімічних речовин з різними системами організму [15, 155, 156, 157, 158, 202, 284, 291]. Критерії загально-токсичної дії є інтегральні показники, які характеризують стан окремих органів і важливих систем організму

тварин. Вибір останніх визначався за результатами доклінічного вивчення досліджуваного препарату. Виходячи з цього, вивчення токсичної дії досліджуваного засобу проводили на рівні цілісного організму лабораторних тварин, їх основних систем і органів. В умовах гострого дослідження визначали: а) ступінь токсичності (величини токсичних доз); б) орієнтовні дози (концентрації) для проведення субхронічного дослідження. Метою вивчення гострої токсичності є встановлення токсичної дії засобу при одноразовому введенні (або повторних через малі інтервали часу протягом доби) в організм тварин і встановлення максимально толерантних, токсичних і летальних доз. У діапазоні летальних доз та концентрацій основним показником токсичності речовини є найбільш статистично точна величина, яка викликає загибель, або ефект у 50 % піддослідних тварин (DL_{50} , CL_{50} , DE_{50}).

В процесі проведених токсикологічних досліджень комплексного сухого дезінфікуючого засобу «Індез» встановлено, доза DL_{50} для щурів-самок становить 1000,0 мг / кг м. т.; DL_{50} для щурів-самців – 1033,0 мг/кг м. т.; для білих мишах DL_{50} – 1149 мг/кг м.т. Отримані результати досліджень дають кількісну характеристику токсичної дії речовини на організм та беруться за основу при визначенні класу токсичності. Отже, нами встановлено, що згідно санітарно-гігієнічних норм СОУ 85.2–37–736:2011 за класом токсичності, за внутрішньо-шлункового введення, сухий комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» належить до IV класу – мало токсичні речовини. Встановлення дози DL_{50} є першим кроком до визначення режимів дозування при проведенні досліджень підгострої, хронічної, специфічної токсичності та інших випробувань. Незважаючи на те, що за результатами гострої токсичності досліджуваний комплексний засіб відноситься до IV класу мало токсичних речовин, пролонговане його введення, навіть в низьких дозах, часто здатне привести до розвитку інтоксикації внаслідок накопичення в організмі, метаболічних змін, порушення гомеостазу. При тривалому надходженні чужорідних сполук до організму лабораторних тварин змінюються біохімічні процеси в тканинах, а це, відповідно, веде до порушення функціонування окремих органів і систем [4, 202, 291].

Субхронічні дослідження дають змогу одержувати важливу інформацію щодо кумулятивних властивостей діючої речовини, вливу її на органи та системи за умов введення протягом певного періоду. Кумуляція явище, що спостерігається при повторному введенні хімічних реагентів і полягає в підсиленні фармакологічних ефектів воно може бути викликане накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна) або сумацією її фармакологічних ефектів (функціональна). Матеріальна кумуляція виникає після повторного введення хімічних речовин, що повільно елімінують. Це призводить до накопичення і створення високої концентрації речовини в крові й тканинах, що супроводжується посиленням ефекту, аж до розвитку інтоксикації.

Найбільш поширені методи оцінки кумуляції в токсикологічних дослідженнях базуються на визначенні середньої сумарної кількості речовини (мг/кг), яку отримали тварини в підгострому досліді до появи визначеного ефекту (найчастіше – летального кінця) та співставленні цієї кількості з однократною середньою ефективною дозою DE [154, 212].

При визначенні кумулятивних властивостей на щурах, згідно розрахунків за Б. М. Штабським, DL_{50} становить 1019,45 мг/кг м.т., коефіцієнт кумуляції становив 5,4 одиниць, що вказувало на помірно виражені властивості досліджуваного засобу до кумуляції. При цьому, нам було цікаво оцінити можливі ризики використання Індезу призначеного для сухої дезінфекції в присутності тварин на ШКТ та кісткову тканину та властивості довгих кісток. Після контакту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту з дезінфікуючим засобом, як і з будь-яким іншим активним хімічним агентом, можуть відбуватися зміни в структурі слизової оболонки і процесі травлення [200, 293].

Завдяки моніторингу біохімічних, гематологічних параметрів, включаючи морфологічний та гістопатологічний аналіз, такі дослідження дозволяють виявити різноманітні прояви шкідливої дії досліджуваного засобу [288, 289, 294, 295, 296].

За умов субхронічного досліді, введення per os деззасобу у різних дозах (від 1/10 DL_{50}) в щурів не виявляли летальної токсичності, однак наприкінці

експерименту дослідні тварини мали нижчу масу тіла, у порівнянні з тварини контрольної групи ($p < 0,01$), видимих змін функціонального стану їх організму не зафіксовано. На 20-ту добу введення $1/10$ DL_{50} пригнічувались захисні сили організму, зокрема виявлено вірогідне зменшення кількості лейкоцитів на 39,6 % ($p < 0,05$), 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 ензимів АлАТ на 12,1 % та ЛФ на 1,47 %, в той же час, активність АсАТ збільшувалась на 5,33 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Встановлено, тенденцію до збільшення коефіцієнтів маси внутрішніх органів печінки на 7,86 %, і серця на 11,1%, селезінки на 16,4% та нирок на 7,75%, в порівнянні з даними показниками контрольної групи.

При гістологічному дослідженні і морфометричному аналізі ШКТ встановлено, що дезінфікуючий засіб «Індез» призводить до появи атрофічних та дистрофічних змін структури дванадцятипалої кишки у щурів, зокрема, зниження секреції епітеліального шару дванадцятипалої кишки, достовірно змінювались розміри ворсинок: знижувалась їх довжина на 9 %, ($p < 0,01$) 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 % ($p < 0,01$). Такі зміни, в структурі слизової оболонки, можуть відбуватися в результаті контакту слизової ШКТ з активним хімічним агентом [200, 293]. Однак, через низьку концентрацію трийодметану в препараті (0,2%) зафіксовані зміни, на нашу думку, були наслідком присутності цеоліту (75 % маси препарату), який, як і всі силікати, погано розчиняється у воді та не всмоктується в ШКТ. Вважається, що це може подразнювати слизову оболонку кишечника, як це відбувалось в дихальній системі. Вищевикладене було підтверджено експериментами, проведеними на курях, які отримували корм, що містив 2 % кліноптилоліту [299]. При цьому, спостерігали вкорочення кишкових ворсинок у початковій частині тонкої кишки, зменшення їх товщини в середньому і дистальному фрагментах,

збільшення глибини залоз у дванадцятипалій кишці та всіх частинах тонкого кишечника.

Йодофори не мають негативних властивостей, як інші дезінфікуючі засоби, такі як Йод або йодоподон (бетаднін). Нещодавно було опубліковано токсичність повідон-йоду для водних організмів [300], хоча і не було встановлено DL_{50} , але його постійна присутність у навколишньому середовищі може призвести до змін у зябрах або печінці коропа [301, 302]. Йод, присутній у дезінфікуючих засобах може міститися в продуктах харчування тваринного походження, включаючи молоко. Дослідження показали, що збільшення рівня Йоду в їжі, за рахунок надходження з деззасобу, не є статистично значущим і не перевищує допустимих меж [303]. ЕРА (Агентство США з охорони навколишнього середовища) встановило, що токсичність йодофорів для людей і птахів є дуже незначна за перорального, шкірного та інгаляційного шляхів надходження [300]. Встановлено, що йодофори та цеоліти, які характеризуються низькою токсичністю, не мають негативного впливу на функцію печінки (згідно СОУ: 85.2-37-736: 2011: Ветеринарні препарати. Визначення гострої токсичності, [202, 300]. У проведеному експерименті було виявлено лише незначне зниження активності АлАТ в експериментальній групі, що додатково підтверджує безпеку досліджуваного препарату. Зміни в структурі слизової оболонки кишечника, можуть призвести до порушення ряду обмінних процесів у всьому організмі, в тому числі через кишечник, а також і у кістковій тканині [303]. Також передбачається, що цеоліт не всмоктується в ШКТ, він виділяє іони кальцію в кишечнику, збільшуючи їх біодоступність [304].

Дезінфікуючий засіб «Індез» впливав на структуру кісток опорно-рухового апарату у щурів. Ми зафіксували його позитивний вплив на структуру і властивості довгих кісток. Встановлено, у щурів II дослідної групи, незважаючи на зниження маси їх тіла, виявляли, що кістки були довші на 1,72 %, важчі на 6,93 % та мінералізованіші на 11,7 %, ніж у тварин I контрольної групи. При цьому, серед структурних властивостей середньої діафізарної частини стегнової кістки зросли максимальна сила пружності за навантаження на 8,0 %, гранична сила пружності та руйнування 4,2 %, збільшувалась середня товщина стінок вертикально

кортикального індексу, в той же час, значення всіх визначених фізичних параметрів кістки, окрім деформації, зменшувались. Це вказувало про збільшення жорсткості та фактичного об'єму трабекулярної кістки, що, в свою чергу, покращувало фізіологічні функції опорно-рухового апарату в тварин. Важливо наголосити, про ці параметри, оскільки вони надзвичайно важливі при формуванні кісток та є основною умовою пересування тварин. Крім цього, присутні в досліджуваному зразку солі Міді та Цинку також мають позитивний вплив на загальний ріст кісток і збільшення кількості тканини в трабекулярній кістці. Ці мікроелементи необхідні для розвитку, мінералізації та підтримки гомеостазу кісткової тканини, а їх наявність впливає на міцність, еластичність кісток та активність остеобластів [303, 305].

Позитивний вплив кліноптилоліту на довжину кістки та мінералізацію було виявлено у бройлерів [306], які отримували кліноптилоліт протягом 16 тижнів, але не було виявлено змін щільності, зольності або механічної міцності кісток, що, ймовірно, пов'язано з різним балансом кальцію в організмі щурів і бройлерів [307].

Загальноживаними у тваринництві є абсорбенти силікати (вололастоніт, монтморилоніт, кліноптилоліт) або глини, (бентоніт, каолін, цеоліти), котрі використовуються як кормові добавки, в т.ч. як джерела мінералів і мікроелементів або сорбентів, які нейтралізують дію мікотоксинів [308, 309], оскільки, вони також мають певний позитивний вплив на розвиток кісткової тканини та кісток [306, 309, 310]. Незалежно від використовуваних добавок та форми деззасобу, важливо, щоб він негативно не впливав на клінічний і фізіологічний стан тварин.

Отримані результати вказують на можливість використання йодофорів та кліноптилоліту у ветеринарній практиці, як компонентів комплексних, дезінфікуючих засобів з низькою токсичністю. Багато дослідників вважають, що дані субхронічної токсичності можуть бути достатніми для передбачення небезпечності тривалого введення окремих речовин в низьких дозах. Необхідність вивчення хронічної токсичності визначається двома обставинами: по-перше, дослідження токсичних ефектів внаслідок проведення тривалих випробувань, а, по-друге,

виявлення рівнів доз, при яких не спостерігається токсична дія за даних умов експерименту.

Токсичні реакції в організмі білих мишей, які виникають після багаторазового введення хронічних доз $1/20$ та $1/30$ DL_{50} досліджуваного засобу, зумовлені селективним тропізмом кожного складника до різних систем організму, внаслідок чого виникають нейро-, гепато- та нефротоксичні реакції, діагностувати які можна тільки після всебічного вивчення токсичності з урахуванням біохімічних та морфологічних змін.

Оскільки, печінка виконує безліч важливих функцій, знешкоджує чужорідні сполуки, що надходять в організм із зовнішнього середовища, виводить з крові шкідливі речовини, які утворюються в процесі життєдіяльності, а також синтезує безліч необхідних організму специфічних білків, жирів та вуглеводів, тому в наших дослідженнях зверталась особлива увага на цей орган. Виходячи з вище наведеного, антитоксичну функцію печінки визначали тіопенталовою пробою. Швидкість просинання і тривалість тіопенталового сну мишей залежали від функціонального стану печінки.

За багаторазового внутрішньо-шлункового введення деззасобу «Індез» у білих мишей II групи, на 30-ту добу досліду, встановлено вірогідне зростання тривалості медикаментозного сну на 22,6 %, ($p < 0,05$), у порівнянні з контрольною групою. При цьому, встановлено підвищення активності ензимів АлАТ і АсАТ, відповідно, на 2,23 і 10,5 %, та вмісту глюкози на 20% у порівнянні з тваринами контрольної групи. Зафіксовані зміни, вказують на порушення глікогенсинтезуючої функції печінки, підвищення інтенсивності окислення вуглеводів та початкові стадії розвитку деструктивних процесів в гепатоцитах печінки мишей. Встановлене зростання вмісту сечовини на 13,5 %, вказує на порушення видільних процесів у нирках. На нашу думку, однією з причин підвищення рівня активності трансаміназних ензимів є їх вихід із уражених органів та тканин у кров'яне русло. Можна припустити про початок розвитку деструктивних процесів у гепатоцитах печінки мишей, які отримували деззасіб у дозі $1/20$ DL_{50} , оскільки, саме в печінці локалізується найбільша їх кількість.

Цілісність систем організму визначається оптимальністю керуючих впливів, їх здатністю забезпечити рівноваженість організму з середовищем і його адаптацію до умов існування. Адаптаційно-приспосувальна діяльність вимагає витрат енергії та інформації, яка визначається ступенем перенапруги регуляторних механізмів і величиною витрачених функціональних резервів. Проведені нами тестування дослідних тварин методом «відкрите поле», не виявило суттєвих порушень рухової, орієнтовно-дослідної та емоційної активності мишей, на підставі чого можна зробити висновок про відсутність впливу деззасобу «Індез» на функціональний стан ЦНС за багаторазового введення.

Доведено, що найсуттєвішими ланками патогенезу синдрому інтоксикації на сьогодні, визнають токсемію і ендотоксикоз. З огляду на це, в діагностиці інтоксикації ми використовували тестові реакції, які спрямовані на виявлення обох цих складових. Це в свою чергу, дозволило нам виявити та встановити факт наявності інтоксикації та своєчасно визначити глибину ураження тканин, органів та систем організму. Про наявність та ступінь токсикозу у нашому випадку судили за отриманими результатами тестової реакції ізольованої крові на резистентність мембран еритроцитів до гіпоосмії у присутності сечовини, як еталонного гемолітика. За нормальних фізіологічних умов мембрани еритроцитів практично не проникні для сечовини, в той же час, як за руйнівного впливу ендотоксинів їх проникливість значно підвищується [214].

Введення 1/20 та 1/30 DL_{50} біоциду «Індез» в організм мишей II дослідної групи призводило до вірогідного порушень проникності еритроцитарних мембран, особливо, на 20-ту та 30-ту доби, про що свідчив підвищений еритроцитарний індекс інтоксикації, відповідно, у 3,2 ($p < 0,05$), та 4,3 ($p < 0,05$) рази в порівнянні до показника у тварин контрольної групи.

На нашу думку, зміни складу еритроцитарних мембран призводять до зміни їх функціонування, зокрема до порушення проникності, що призводить до зміщення кислотно-лужної рівноваги в еритроциті. Відповідно до сучасних уявлень про причини інтоксикацій, на початкових етапах цього патологічного процесу формується комплекс патохімічних зрушень, які інспірують зміни

внутрішньоклітинного гомеостазу й гомеокінетичних зв'язків між клітинами органів і тканин. При цьому, глибокі розлади регуляції провідних функцій ведуть до пошкодження біологічних бар'єрів та подальшого всмоктування токсичних продуктів, які поглиблюють порушення метаболізму і можуть стати фатальними для організму в цілому. Важливими вимогами до дезінфікуючих засобів є відсутність місцевої негативної, подразливої, сенсibiliзуючої дії на тканини, мінімальна всмоктуваність з місця їх нанесення, відсутність алергічного впливу і низька токсичність. Вони не повинні ушкоджувати оброблені предмети (змінювати забарвлення, викликати корозію металів тощо), а також бажана відсутність неприємного запаху.

За шкірно-резорбтивною токсичністю комплексний дезінфікуючий засіб «Індез» відноситься до IV класу речовин, токсичність яких не виражена; не викликав ознак подразнення шкіри; не призводив до розвитку іритативних реакцій та контактного неалергічного дерматиту у лабораторних тварин; не проявляв дермо-некротичної і подразнюючої дії на шкірі та слизовій оболонці у кроля; при інгаляційному потраплянні у верхні дихальні шляхи мурчаків, не викликав розвиток гіперчутливості сповільненого типу; не володів сенсibiliзуючою активністю.

Відомо, що препарати, які містять йодофори, тобто комплекси Йоду з ПАР, виявляють швидку та ефективну активність щодо багатьох вірусів та бактерій, однак, щоб бути ефективними протигрибковими засобами, які інактивують спори, вони потребують більш тривалого контакту з дезінфікованими поверхнями [311]. Як правило, такі біоциди мають низьку токсичність для тварин і не викликають подразнення шкіри та слизової оболонки очей [312], а також не зафіксовані зміни в органах імунної системи [313].

Сучасні дезінфікуючі засоби, особливо при нанесенні на поверхні, підлогу і в присутності тварин, окрім їх дезінфікуючих властивостей, також володіють сорбуючою та дезодоруючою дією. Вони характеризуються не тільки високою сорбційною здатністю до важких металів [217], але завдяки своїм

дезодоруючим властивостям також використовуються для гальмування виділення аміаку та інших газів [314, 315].

Для запобігання інфікуванню тварин та збереженню їх продуктивності, у господарствах проводять профілактичні заходи, дезінфекції виробничих приміщень. Головною умовою отримання високої продуктивності та збереженості поголів'я є підтримання фізіологічно обґрунтованих норм утримання та годівлі тварин на промислових комплексах, фермах та особистих подвір'ях. Висока концентрація поголів'я на виробничих площах, невинність технологічного процесу, частота перегрупування і переміщення свиней, все це передбачає сучасні технології ведення свинарства. За таких умов, неможливо відділити свиней із приміщень на дезінфекційний період, тому виникає потреба проведення знезаражувальних робіт за присутності тварин. Це зумовлено також значним рівнем бактеріо- і вірусоносійства у свиноматок: поширенням патогенної мікрофлори, збудників інфекційних хвороб з калом, сечею і повітрям, що видихають тварини.

З метою відпрацювання оптимальних схем щодо зниження бактеріальної контамінації повітряного середовища приміщень для вирощування тварин були проведені наступні виробничі дослідження.

Ефективність комплексного дезінфекційного засобу «Індез» у виробничих умовах підтвердила його бактерицидну дію щодо *E. coli* та *S. aureus*. Так, при дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування, загальна бактеріальна забрудненість приміщення зменшилась на 95,1 %, знезараження від *E. coli* та *S. aureus* було, відповідно на 58,7 та 74,1%, концентрація аміаку в повітрі знизилась на 58,4 % в порівнянні з даними отриманими до проведення дезінфекції. Досліджуваний засіб був значно ефективніший та безпечніший від імпортного дезінфектанта-аналога «Сталосан Ф». Зокрема, за використання Індезу зросла продуктивність на 2,69 %, збереженість поголів'я було вище на 4,0 %, а також створювалась можливість зменшення частоти випадків захворювань шлунково-кишкового тракту на 3,6 % та респіраторних захворювань на 8,0 % у порівнянні з використанням «Сталосан Ф». Отримані результати підтверджують доцільність

використання комплексного, дезінфікуючого засобу «Індез» в системі ветеринарно-санітарних заходів для дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування.

Отже, вирішена одна із наукових проблем щодо розробки та застосування сухого, комплексного, дезінфікуючого засобу «Індез», експериментально, на лабораторних тваринах, всесторонньо вивчено токсикологічну характеристику, теоретично обґрунтовано і практично підтверджено його ефективність. На основі проведених досліджень розроблені схеми застосування у тваринництві, в присутності тварин, оформлено нормативну документацію та впроваджено у практику ветеринарної медицини України.

ВИСНОВКИ

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

1. Встановлено що досліджуваний біоцид «Індез» є комплексом неорганічних солей трийодметану (йодоформу), окису цинку, заліза (II) сірчаноокислого (залізного купоросу), сірчаноокислої міді, діоксиду кремнію, цеоліту, а також активних ефірних масел, комплексу ПАР і регуляторів рН, достатньо стійким за умов зберігання за кімнатної температури (+20–22°C) та за температури побутового холодильника (+2–4°C). При цьому, зберігає свою бактерицидну активність до *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* та *P. aeruginosa* протягом 24 місяці.

2. Розроблено якісний та кількісний метод контролю трийодметану (йодоформу). Вивчено умови виділення основного компоненту деззасобу. Максимальний аналітичний сигнал досягався після дворазового екстрагування трийодметану етанолом. Встановлено, що присутні інші складники, неорганічні солі, не впливають на його визначення. Електронні спектри світлопоглинання розчинів стандартного та досліджуваного зразків, а також графіки лінійної залежності величини аналітичного сигналу від концентрації свідчать, що розроблена нами методика дозволяє якісно ідентифікувати та кількісно визначити вміст трийодметану в сухому комплексному дезінфекційному засобі «Індез».

3. За визначеними параметрами гострої токсичності встановлено, що згідно санітарно-гігієнічних норм СОУ 85.2–37–736:2011 за класом токсичності, при внутрішньо-шлунковому введенні, дезінфікуючий засіб «Індез» належить до IV класу – мало токсичні речовини; доза DL₅₀ для щурів-самок – 1000,0 мг / кг м. т.; DL₅₀ для щурів-самців – 1033,0 мг/кг м. т.; для білих мишах DL₅₀ – 1149 мг/кг

м.т.. При визначенні кумулятивних властивостей на щурах, згідно розрахунків за Б.М. Штабським, $LD_{50} = 1019,45$ мг/кг м.т., коефіцієнт кумуляції становить 5,4 одиниць, що вказує на помірно виражені властивості деззасобу до кумуляції.

4. За шкірно-резорбтивною токсичністю дезінфікуючий засіб «Індез» відноситься до IV класу речовин, токсичність яких не виражена; біоцид 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 шкіру та слизову оболонку ока у кроля. При інгаляційному потраплянні у верхні дихальні шляхи мурчаків, не викликав розвиток гіперчутливості сповільненого типу, не володів сенсibiliзуючою активністю.

5. За умов хронічного дослідження, при довготривалому внутрішньо-шлунковому надходженні Індезу в різних дозах (від $1/10 DL_{50}$) загибелі лабораторних щурів, або видимих змін функціонального стану їх організму не зафіксовано. У білих щурів на 20-ту добу введення $1/10 DL_{50}$ пригнічувались захисні сили організму. Зокрема, виявлено вірогідне зменшення кількості лейкоцитів на 39,6 % ($p < 0,05$), збільшення кількості еритроцитів на 35,6 %, а також збільшення рівня гематокритної величини на 50 % і зменшення рівня гемоглобіну на 5,7 %, в порівнянні з показниками тварин контрольної групи. Зафіксовано тенденцію до зниження АлАТ на 12,1 % та ЛФ на 1,47 %, в той же час, активність АсАТ збільшувалась на 5,33 %, в порівнянні 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.

6. За багаторазового внутрішньо-шлункового введення деззасобу у білих мишей на 30-ту добу дослідження встановлено вірогідне зростання тривалості медикаментозного сну на 22,6 %, ($p < 0,05$), зафіксовано вірогідне зростання еритроцитарного індексу інтоксикації, відповідно, у 3,2 ($p < 0,05$) та 4,3 рази ($p < 0,05$), в порівнянні до показників у тварин контрольної групи. Встановлено підвищення активності ензимів АлАТ і АсАТ, відповідно, на 2,23 і 10,5 %, в порівнянні з показниками контрольної групи.

вмісту глюкози на 20% та вмісту сечовини на 13,5%. Зафіксовані зміни вказують на порушення глікогенсинтезуючої функції печінки, підвищення інтенсивності окислення вуглеводів та початкові стадії розвитку деструктивних процесів в гепатоцитах печінки мишей.

7. 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 дванадцятипалої кишки. Достовірно змінювались розміри ворсинок: знижувалась їх довжина на 9 % ($p < 0,01$), 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 % ($p < 0,01$). Це призводить до появи атрофічних і дистрофічних змін мікроструктури підшлункової залози і її кровоносного русла.

8. Дезінфікуючий засіб «Індез» впливав на структуру кісток опорно-рухового апарату у щурів, зокрема зафіксували позитивний вплив на метаболізм кісткової тканини стегнової кістки. 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 свою чергу, вказує на покращення фізіологічної функції опорно-рухового апарату в тварин.

9. Встановлено, що мінімальна бактерицидна концентрація деззасобу «Індез» за експозиції 10 та 30 хвилин становила для грамнегативних мікроорганізмів, зокрема *E. coli* – 0,929 та 0,754 %, грампозитивних мікроорганізмів *S. aureus* – 1,129 та 1,029 %, *S. Typhimurium* – 1,329 та 1,285 %, вегетативна форма *B. subtilis* – 1,732 та 0,968 % відповідно. Середній фенольний коефіцієнт Індезу для *E. coli* становив 15,666, для *S. aureus* – 26,579. При експозиції 24 години і більше дезінфікуючий засіб проявляв бактерицидні властивості, стосовно тест-культур *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*. Також досліджено достатньо високу фунгіцидну дію стосовно грибів родів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Fusarium* та стабільну пролонговану сорбційну та дезодоруючу

дію. Встановлено ефективне знезараження щодо *E. coli*, *S. aureus* та *S. Typhimurium*, нанесених на поверхні тест-об'єктів з деревини, кахелю та цегли.

10. При вивченні ефективності деззасобу «Індез» у виробничих умовах для 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 колиформ бактерій зменшився у 1,68 рази, забрудненість повітря пташника аміаком знизилась на 48,0 %. Це підтвердило стабільні дезінфікуючі, сорбуючі та дезодоруючі властивості Індезу в процесі його використання для тваринницьких приміщень в присутності птиці з підлоговим методом утримування на глибокій незмінній підстилці.

11. Комплексний деззасіб «Індез» ефективно проявляв бактерицидну дію, щодо *E. coli* та *S. aureus* при дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування. Загальна бактеріальна забрудненість зменшилась на 95,1 %, знезараження від *E. coli* та *S. aureus* 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 ефективніший та безпечніший від імпортного «Сталосан Ф». Зокрема, за використання Індезу продуктивність зросла на 2,69 %, збереженість поголів'я було вище на 4,0 %, а також створювалась можливість зменшення частоти випадків захворювань шлунково-кишкового тракту на 3,6 % та респіраторних захворювань на 8,0 % у порівнянні з використанням «Сталосан Ф». Отримані результати підтверджують доцільність використання комплексного, дезінфікуючого засобу «Індез» в системі ветеринарно-санітарних заходів для дезінфекції свинарників у присутності поросят секції дорощування.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Всестороння токсикологічна оцінка дала змогу розробити та впровадити у практику ветеринарної медицини сухий, комплексний, дезінфікуючий засіб «Індез». Розроблені та рекомендовані до впровадження у тваринництві способи дезінфекції у приміщеннях для різного виду і віку курей та свиней в їх присутності. (Додаток до РП №АВ - 08261-03-19 від 04.03.2019).

2. Розроблені Технічні умови України ТУ У 20.2–35580267-004:2018. Засіб сухий дезінфекційний «Індез».

3. Сформовано реєстраційне дос'є та отримано реєстраційне посвідчення на засіб сухий дезінфікуючий: «Індез» РП № №АВ - 08261-03-19 від 04.03.2019.

4. На основі розробленої нормативної документації налагоджене виробництво дезінфектанту «Індез» ТОВ «АБМ-ТРЕЙД» м. Луцьк, Волинська обл.

5. 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Безрукава, І. Ю. (2001). Епізоотичне благополуччя птахогосподарств – це рентабельність галузі птахівництва. *Тваринництво України*, 4, 19.
2. Бессарабов, Б. Ф., Полянинов, В. Ю. (2006). Аэрозоли лекарственных и дезинфицирующих средств для профилактики инфекционных болезней. *Ветеринария*, 1, 11-14.
3. Бовкун, В. Г. (2006). Роль микрофлоры при заболеваниях органов пищеварения у цыплят. *Ветеринария*, 4, 14–16.
4. Коцюмбас, І. Я., Малик, О. Е., Патерега, І. П. та ін. (2006). Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів: довідник. За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів. *Тріада плюс*, 360.
5. Зон, Г. А. (2006). Оценка эффективности аэрозольной дезинфекции воздуха птицеводческих помещений активным раствором гипохлорита натрия в присутствии птицы. *Вісник Сумського НАУ*, 7 (17), 50-53.
6. Косенко, М. В., та ін. (1997). Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин. *Методичні рекомендації*, 34.
7. Ахметзянова, Г. З. (2008) Вопросы организации профилактики внутрибольничной инфекции в стоматологии. *Городское здравоохранение*, 6, 28–29.
8. Байдевлятов, А. .Б., Герман, В. В., Киприч, В. В. (1997). Система ветеринарно-санитарных мероприятий в промышленном и племенном животноводстве. *Урожай*, 222.
9. Басова, Е. Н. (2001). Сравнение антибактериальной активности и экономических показателей новых дезинфектантов серии ФИАМ и Хлорамина Б. *Дезинфекционное дело*, 1, 33–37.
10. Благонравова, А. С. (2007) Сравнительная характеристика тест-микроорганизмов и клинических изолятов к дезинфицирующим средствам. *Нижегородский медицинский журнал*, 6, 29–33.
11. Блажесєвський, М. Є. та ін. (2011). Пероксидні похідні карболових кислот як дезінфекційні та стерилізуючі засоби. Х.: НфаУ «Оригінал», 104.

12. Методические указания о порядке испытания новых дезинфицирующих средств для ветеринарной практики. М.: *Госагропром СССР*, 1987. 158 с.
13. Венгеренко, Л. А. (2008). Эпизоотическое благополучие — залог эффективной работы хозяйств. *Птицеводство*, 1, 11–12.
14. Веткина, И. Ф. та ін. (2005). Современный подход к выбору дезинфицирующих средств в системе профилактики внутрибольничных инфекций. *ФАРМиндекс-Практик*, 7, 13–20.
15. Голиков, С. Н. та ін. (1986). Общие механизмы токсического действия. Л.: *Медицина*, 280.
16. Алексеева, И. Г. (2009). Особенности формирования устойчивости условно-патогенных микроорганизмов к дезинфектантам. *Автореф. дис. канд. мед. наук* Нижний Новгород, 23.
17. Андреева, Н. Л. и др. (2004). Изучение бактериальных инфекций на птице фабриках. *Ветеринария*, 5, 14–16.
18. Андрус, В. Н. и др. (2008). Сравнительная стоимость спороцидных рабочих концентраций некоторых композиций на основе ЧАС, кислород- и хлорсодержащих дезинфицирующих средств. *Дезинфекционное дело*, 4, 52–55.
19. Високос, М. П. та ін. (2003). Практикум для лабораторно-практичних занять з гігієни тварин. Харків : Еспада, 218 .
20. Возіанова, Ж. І. (2008). Інфекційні і паразитарні хвороби. К.: *Здоров'я*. Т. 1; 2-е вид., перероб. і доп., 884.
21. Одегова, Т. Ф. (2010). Стратегия выбора дезинфицирующих средств на фармацевтическом производстве. *Ремедиум Приволжье*, 43-46.
22. Онищенко, Г. Г. (2006). О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями. *Стерилизация и внутрибольничные инфекции*, 1, 5–7.
23. Опарин, П. С., Кириченко, О. А., Егорова, Н. Н. (2009). Маркетинговые исследования рынка дезсредств в регионе Иркутского регионального центра дезинфекции. *Дезинфекционное дело*, 1, 913.

24. Пантелеева, Л. Г. (2005). Современные антимикробные дезинфектанты. Основные итоги и перспективы разработки новых средств. *Дезинфекционное дело*, 2, 49–56.
25. Герасимов, В. Н. (2001). Исследование механизмов действия нового класса перекисных дезинфектантов-пероксигидратов. *Дезинфекционное дело*, 1, 17–19.
26. Гланц, С. (1999). Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. М.: Практика, 459.
27. Голов, Е. А. (2005). Антимикробные и физико-химические свойства новых перекисных дезинфектантов. *Дис. канд. биол. наук*, 162.
28. Гончаров, А. Е. (2005). Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом реанимационном отделении. *Автореф. дис. канд. мед. наук*, 22.
29. Горбань, М. І. (1976). Дезінфекція, дезинсекція і дератизація. К.: *Урожай*, 156.
30. Капусткина, М. В. (2006). Дезинфицирующие средства. *Справочник*; под ред. М. В. Капусткина. М.: Торговая компания «Бинго Гранд», 408.
31. Трухина, Г. М., Соколова, Н. Ф., Иойриш, А. Н. и др. (1985). Грамотрицательная условно-патогенная микрофлора стационаров и её резистентность к хлорамину. *Гигиена и санитария*, 5, 82–85.
32. Громовик, Б. П., Олейник, П. В., Окаринский, С. В. (2001). Маркетинговый анализ дезинфекционных и антисептических средств. *Провизор*, 24, 14–21.
33. Громовик, Б. П. (2000). Роль и место фармакоэкономического анализа в логистических технологиях учреждений здравоохранения. *Провизор*, 17, 19–22.
34. Грязев, А. М., Грязев, А. А. (2001). О проблемах финансирования заключительной дезинфекции в очагах инфекционных заболеваний. *Дезинфекционное дело*, 1, 48–50.
35. Гудзь, О. В. (2000). Анализ потребительских свойств дезинфекционных средств, зарегистрированных на Украине. *Дезинфекционное дело*, 2, 26–29.
36. Гудзь, О. В. (2001). Современные подходы к применению хлорактивных дезинфекционных средств в учреждениях здравоохранения. *Провизор*, 11, 11–16.

37. Фотіна, Г. А., Березовський, А. В., Фотіна, Т. І. (2014). Застосування новітніх дезінфектантів в системі державного ветеринарного контролю та нагляду. *Методичні рекомендації*. Затв. НМР ДКВМ України (пр. №1 від 25.12. 2014 р.), 64.
38. Голубовська, О. А. (2018). Інфекційні хвороби. *Підручник*. За ред. О. А. Голубовської. Київ: ВСВ «Медицина» (2 видання, доповнене і перероблене), 688.
39. Ковалишена, О. В. (2009). Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора. *Автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.30*. Н. Новгород, 50.
40. Коньшев, И. С., Романова, Т. В., Коньшев, И. И. (2008). О методических подходах к подбору дезинфектантов для обработки поверхностей. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, 2 (22), 168–170.
41. Костюнина, В. Ф., Туманова, Е. И., Демидчик, Л. Г. (1991). Зоогигиена с основами ветеринарии и санитарии. М.: *Агропромиздат*, 479.
42. Косенко, М. В., Сергієнко, О. І., Авдосьєва, І. К. та ін. (1996). Ефективність нового дезінфікуючого засобу “Дезокс”. *Матер. II міжнар. симп. з питань гігієн. тв.*, 82-85.
43. Кошечкин, В. А. (2007). Ротация дезинфицирующих средств: препараты на основе активного хлора и активного кислорода. *Поликлиника*, 3, 46–50.
44. Кафтырева, Л. А., Егорова, С. А., Макарова, М. А. (2008). Резистентность к дезинфектантам энтеробактерий возбудителей зооантропонозных инфекций. *Дезинфекционное дело*, 3, 43–45.
45. Коваленко, В. Л., Ткаченко, В. І. (2012). Рідинно-хроматографічне визначення дельтаметрину у складі дезінфікуючого засобу діамант. *Ветеринарна біотехнологія*, 20, 71–76.
46. Коваленко, В. Л. (2012). Сучасні дезінфектанти на контроль біобезпеки. *Ветеринарна біотехнологія*, 21, 61–71.
47. Коваленко, В. Л., Лясота, В. П., Балацький, Ю. О. (2014). Вплив дезінфікуючого препарату «Геоцид» на морфологічний та імунний стан

- лабораторних тварин. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія «Ветеринарна медицина»*, 6 (35), 109–113.
48. Коваленко, В. Л. (2007). Дезінфікуючий засіб комбінованої дії для об'єктів тваринництва та переробних підприємств. *Ветеринарна біотехнологія*, 11, 77–81.
 49. Коваленко, В. Л. (2010). Ефективність застосування бактерицидних засобів у тваринництві. *Міжвідомчий тематичний науковий збірник УААН*, 93, 215–219.
 50. Коваленко, В. Л. (2004). Розробка бактерицидних засобів пролонгованої дії для підвищення ефективності боротьби з інфекційними хворобами тварин. *Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.03 «Ветеринарна мікробіологія та вірусологія»*, 22.
 51. Коваленко, В. Л. (2008). Актуальні проблеми застосування дезінфікуючих препаратів. *Ветеринарна біотехнологія*, 12, 78–91.
 52. Пустовит, Е. Н. (2009). Общий порядок уборки и дезинфекции птичников и оборудования. *Сучасна ветеринарна медицина*, 2, 34–37.
 53. Лошонци, Д. (1999). Внутрибольничные инфекции. *М.: Медицина*, 452 с.
 54. Перцев, І. М., Пімінов, О. Х., Слободянюк, М. М. та ін (2007). Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. *Навчальний посібник*, 728.
 55. Березовський, А. В., Герман, В. В., Фотіна, Т. І., Фотіна, Г. А. (2012). Хвороби птиці. *Навчальний посібник*, 328.
 56. Куцан, О. Т., Малінін, О. О., Новожицька, Ю. М. (2002). Токсико-гігієнічний контроль продуктів тваринництва в умовах інтенсивного розвитку агропромислового комплексу країни. *Ветеринарна медицина України*, 12, 17–18.
 57. Хачатуров, А. А. (2004). Гигиенические аспекты использования дезинфектантов хлорпроизводного ряда в централизованном хозяйственно-питьевом водоснабжении. *Дис. канд. мед. наук.*, Екатеринбург, 117.
 58. Шандала, М. Г. (2009). Актуальные вопросы общей дезинфектологии: избранные лекции. *М.: Медицина*, 112.
 59. Коцюмбас, І. Я. та ін. (2010). Сучасні засоби ветеринарної дезінфекції. *Ветеринарна медицина України*, 11, 36–26.

60. Шандала, М. Г., Лищенко, Н. Н., Шкарин, В. В. (2006). Субклеточные механизмы действия дезинфектантов. Влияние йода и хлорамина Б на рибосомы бактерий. *Дезинфекция. Дезинсекция. Дератизация. Руководство для студентов медицинских вузов и врачей*. Новгород: Изд-во НГМД, 579.
61. Martro, E., Hernandez, A., Ariza, J. (2003). Assessment of *Acinetobacter baumannii* susceptibility to antiseptics and disinfectants. *J. Hosp. Infect.*, 55, 39–46.
62. Atsuo, T., Tetsuji, H., Sumihisa, F. (2001). Bactericidal action of quaternary ammonium disinfectant against *St. Aureus*. *Pharmacobio-Dyn.*, 14 (12), 154.
63. Takuya, M., et al. (2008). Bacterial action of 4,4'- (a,©-polymethyleneditio)-bis-(1-alkylpyridinii) iodides. *Biol, and Pharm. Bull.*, 21 (10), 1057–1061.
64. Eveillard, M., Sarnel, C., Fourniat, C., et al. (2001). Bacteriological validation of a new apparatus for disinfection of hospital waste at the point of disposal. *Infect. Control and Hosp. Epidem.*, 22 (2), 94–98.
65. Balow, C. H. (2007). Utilizing in vitro surveillance in clinical decision making for the hospital and community environments. *Emerging resistance with Gram-positive aerobic infections*, 41–49.
66. Bergogne-Berezin, E. (2009) Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs*, 58, 51–67.
67. Shirai, A. (2005). Biological and physicochemical properties of Gemini quaternary ammonium compounds in which the positions of a cross linking sulfur in the spacer differ. *Eur. J. Med. Chem.*, 40(1), 113–123.
68. CDC. (2001). National nosocomial infections surveillance system report, data summary from January 1992-June 2001. *Am. J. Infect. Control*, 2, 404–421.
69. Chapman, J. S. (2008). Characterizing bacterial resistance to preservatives and disinfectants. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 41, 241–245.
70. Richards, C., Emori, T. G., Edwards, J., et al. (2001). Characteristics of hospitals and infection control professionals participating in the National Nosocomial Infections System. *Am. J. Infect. Control*, 9, 400–403.
71. Cloete, T. E. (2003). Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *Biodeterioration & Biodegradation*, 51 (4), 277–282.

72. Rice, E. W. (2009). Comparative resistance of *Escherichia coli* and enterococci to chlorination. *J. Environ. Sci. and Hlth.*, 28 (1), 83–87.
73. Russel, A. D. (2009). Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *J. of Hospital Infection*, 43, 57–68.
74. Russel, A. D. (2003). Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(12), 794–800.
75. Rutala, W. A., Weber, D. J. (2008). Guideline for disinfection and Sterilization in healthcare facilities. *CDC*, 155–158.
76. Siebert, J. (2001). Desinfektionsmitteln für Boden und Personal. *Pharm. Ind.*, 63(2), 219–223.
77. Stanley, M. P. (2009). Efficacy of peroxygen compounds against glutaraldehyde-resistant mycobacteria. *American Journal of Infection Control*, 27(4), 339–343.
78. Gebel, J., Sonntag, H. G., Werner, H. P. et al. (2002). The higher disinfectant resistance of nosocomial isolates of *Klebsiella oxytoca*: how reliable are indicator organisms in disinfectant testing? *J. Hosp. Infect*, 5(4), 309–311.
79. Алексеева, И. Г. (2009). Особенности формирования устойчивости условно-патогенных микроорганизмов к дезинфектантам. *Автореф. дис. канд. мед. наук* Нижний Новгород, 23.
80. Андреева, Н. Л., Дмитриева, М. Д., Климова, А. А. (2004). Изучение бактериальных инфекций на птице фабриках. *Ветеринария*, 5, 14–16.
81. Андрус, В. Н., Елизаров, В. В., Спиридонов, В. А.. (2008). Сравнительная стоимость спороцидных рабочих концентраций некоторых композиций на основе ЧАС, кислород- и хлорсодержащих дезинфицирующих средств. *Дезинфекционное дело*, 4, 52–55.
82. Аржаков, В. Н., Ермакович, М. М., Аржаков, Л. В. (2004). Оценка резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим препаратам. *Достижения науки и практики АПК*, 44–46.
83. Бахир, В. М. (2001). Электрохимическая активация: очистка воды и получение полезных растворов. *Маркетинг Саппорт Сервис*, 176 с.

84. Богуцька, О. Є. (2012). Визначення стабільності настоянки «Гретавоск». *Вісник фармації*, 1 (69), 42–46.
85. Брусина, Е. Б., Рычагов, И. П. (2006). Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии. *Наука*, 171–176.
86. Бурдавицына, М. В. (2008). Дезинфекция стоматологических материалов и инструментов в клинике ортопедической стоматологии с применением производных полигексаметилен-гуанидина. *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, 23.
87. Бухарин, О. В., Гинцбург, А. Л., Романова, Ю. М. (2005). Механизмы выживания бактерий. *Науч. учебник*, 367 с.
88. Гудкова, Е. И., Красильников, А. П. (1994). Методика определения и показатели чувствительности (устойчивости) бактерий к дезинфектантам. *Гигиена и санитария*, 2, 48–50.
89. Гудкова, Е. И., Красильников, А. П. (2003). Распространение устойчивых к дезинфектантам вариантов среди *Pseudomonas* spp. *Гигиена и санитария*, 8, 62–65.
90. Худяков, А. А. (2010). Эффективная дезинфекция и подбор дезинфектанта. *Ветеринария*, 2, 18–22.
91. Капусткина, М. В. (2009). Дезинфицирующие средства. *Справочник* / под ред. М.: Торговая компания «Бинго Гранд», 288.
92. Державна фармакопея України. Державне п-во «Науковоекспертний фармакопейний центр». 1-е вид., 2 допов. Х.: РІРЕГ, 2008. 620 с.
93. Дермичева, С. Г., Досанов, К. Ш., Коронелли, Т. В. (2003). Включение меченых предшественников макромолекулярных соединений в клетки патогенных и сапрофитных микобактерий в присутствии "Дезоксона-1" *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 6, 30–34.
94. Дзябко, А. Н. (2010). Преимущества многокомпонентных дезинфицирующих препаратов. *Медицинский альманах*, 2 (11), 280–283.
95. Дикий, И. Л., Стрилець, О. П., Стрельников, Л. С. Дезинфектанты. Новые аспекты исследований. *Провизор*, 11, 44–45.

96. Доброхотский, О. Н. (2007). Эффективность российских коммерческих дезинфицирующих препаратов, применяемых при особо опасных инфекциях. *Ремедиум Приволжье*, 31–36.
97. Елизаров, В. В. (2009). Эффективность современных дезинфицирующих средств против спор возбудителя сибирской язвы. *Автореф. канд. мед. наук*, Волгоград, 26.
98. Еремеева, Н. И. (2009). Сравнительная оценка чувствительности микобактерий к воздействию дезинфицирующих средств. *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Оренбург, 24.
99. Риженко, В. П., Горбатюк, О. І., Андріяшук, В. О. та ін. (2008). Ефективність дії дезінфектанту Септодор-Форте щодо патогенних культур мікроорганізмів. *Інститут ветеринарної медицини ДНКІ біотехнології штамів мікроорганізмів*, 12, 220–228.
100. Яценко, М. Ф. (1997). Санітарно-гігієнічні заходи - основа профілактики інфекційних захворювань свиней. Сучасні проблеми вет. мед., зооінж. та технол. прод. тв.. *Зб. мат. міжнар. н.-п. конф.*, 250-251.
101. Ибадулин, Р. Р. (2007). Дезинфектология мегаполиса? *Дезинфекционное дело*, 2, 37–41.
102. Иванова, Е. Б., Емшанов, О. В. (2010). Дезинфекция в пищевой промышленности. Современный подход к выбору дезинфицирующего средства. *Дезинфекция. Антисептика*, 1 (1), 54–62.
103. Инструкция № 16/08 по применению дезинфицирующего средства "Хлормисепт-эконом" (ООО "Полисепт", Россия). М., 2008.
104. Инструкция № Д-11/07 по применению средства "ДИМАКС хлор" ООО "ИНТЕРСЭН плюс" (Россия) для дезинфекции. М., 2007.
105. Инструкция №008/2006-по применению дезинфицирующего средства "Фор-экс-хлор ультра" ООО "ДНПК "Альфа", Россия. М., 2006.
106. Инструкция №011/2006 по применению дезинфицирующего средства "Фор-экс-хлор дисолид" ООО "ДНПК "Альфа", Россия. М., 2006.

107. Инструкция №012/2008 по применению дезинфицирующего средства "Фор-экс-хлор комплит" ООО "ДНПК "Альфа", Россия. М., 2008.
108. Инструкция №1 по применению дезинфицирующего средства "Хлорамин Б" (компания "Цзясин гранд корпорейшн", Китай). М., 2005.
109. Инструкция №1/12-05 по применению дезинфицирующего средства "Сульфохлорантин Д" ЗАО "Завод Оргсинтез Ока", Россия. М., 2005.
110. Инструкция №3/08 по применению дезинфицирующего средства "Сульфохлорантин-паста" ЗАО "Завод Оргсинтез Ока", Россия. М., 2008.
111. Инструкция №7/5 по применению средства "Хлорапин" (ЗАО "Петроспирт", Россия) в лечебно-профилактических учреждениях для дезинфекции. СПб., 2007.
112. Инструкция по применению и методам контроля качества дезинфицирующего средства "ЖАВЕЛЬ СОЛИД" фирмы "ЖАЗОЛ" (Франция). М., 2003.
113. Инструкция по применению отраслевого стандартного образца мутности ОСО 42-28-85-08 П (10 МБ) и ОСО 42-28-86-08 П (5 МБ) ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича Роспотребнадзора. 2008.
114. Инструкция по применению пластины биохимической, дифференцирующей стафилококки "ПБДС" НПО "Диагностические системы" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2007.
115. Ковалишена, О. В., Благоданова, А. С. (2008) Организация мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам. *Ремедиум Приволжье*, 44–46.
116. Авдосьева, И. К., Музыка, В. П., Мельничук, И. Л. (2007). Колибактериоз – актуальная проблема птицеводства. *Птицеводство: межвед. тем. сб.*, 60, 28–30.
117. Walsh, S. E., Maillard, J. Y., Russell, A. D. et al. (2003). Development of bacterial resistance to several biocides and effects on antibiotic susceptibility. *Journal of Hospital Infection*. 5(2), 98–107.
118. Disinfection of hands and hand hygiene. Recommendations of the working group hospital hygiene of the A WMF / *Hyg. Med.* 2003. Vol. 28. P. 134–138.

119. Suosa, O. V. (2001). Effects of chlorine on cells of *Vibrio cholerae*. *Food Microbiol.*, 18(3), 355–359.
120. Obee, P., Griffith, C., Greten, R. Z. (2005). Efficacy of disinfectants and detergents for cleaning hospital environmental surfaces as part of documented cleaning protocols. *American Journal of Infection Control*, 33, 38–39.
121. McDonnell, G., Russel, A. D. (1999). Antiseptics and Disinfectants: activity, action and resistance. *Clin. Microbiol. Reviews*, 12(1), 147–179.
122. Brady, M. J. (2003). Persistent silver disinfectant for the environmental control of pathogenic bacteria. *American Journal of Infection Control*, 31(4), 208–214.
123. Saran, A. (1995). Disinfection in the dairy parlour. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*, 14, 207–224.
124. Singh, S., et al. (2017). Understanding the mechanism of bacterial biofilms resistance to antimicrobial agents. *Open Microbiol. Journal*, 11, 53–62.
125. Малахатко, І. (2000). Сьогодні і завтра ветеринарної медицини. *Ветеринарна медицина України*, 7, 6–7.
126. Siebert, J. (2001). Desinfektionsmitteln für Boden und Personal. *Pharm. Ind.*, 63(2), 219–223.
127. Lipiec, M., Zorawski, C. (1997). Aktywnose przeciwbakteryjna preparatów dezynfekcyjnych zarejestrowanych do użytku weterynaryjnego. *Nowa Weterynaria*, 3, 32–37.
128. Hickey, Cian D., et al. (2015). Growth and location of bacterial colonies within dairy foods using microscopy techniques: a review. *Front Microbiol*, 99(5).
129. Калетина, Н. И. (2008). Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. *Учебное пособие для вузов* (под. ред. проф. Н. И. Калетиной. М.:ГЭОТАР, Медиа), 374.
130. Козій, В. І., Авраменко, Н. В., Погорілий, О. С., та ін. (2005). Використання йодглицерину у ветеринарній медицині. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 6(3), 150–154.

131. Якубчак, О. М. (2010). Ветеринарна дезінфекція. *Інструкція та методичні рекомендації*. К: «Компанія Біопрот», 152.
132. Завгородній, А. І., та ін. (2012). Ефективність дезінфекції залежно від якості проведення механічного очищення. *Ветеринарна медицина України*, 5, 8–10.
133. Коваленко, В. Л., Недосєков, В. В. (2011). Концепція розробки та використання комплексних дезінфектантів для ветеринарної медицини. *Монографія*, 146 с.
134. Зарицкий, А. М. (2001). Дезінфекція. Дезінфікуючі засоби та їх застосування, 1, 384.
135. Николаенко, В. П., Цапко, А. П. (2008). Аэрозольная дезинфекция Пербаксаном в присутствии птицы. *Птицеводство*, 8, 43–44.
136. Мартынов, Г. Н. (2002). Фармако-токсикология дезинфектантов на основе ЧАС и их применение в птицеводстве. *Автореф. дис. на соискание научн. степени доктора вет. наук: спец. 03.00.07 – мікробіологія*, 36.
137. Медведев, А. (2001). Безопасные средства для дезинфекции. *Птицеводство*, 4, 37–41.
138. Бордунова, О. Г., Байдевятов, А. Б., Чиванов, В. Д., та ін. (2000). Молекулярні аспекти біоцидної дії дезінфектантів на основі четвертинних амонієвих сполук (ЧАС). Морфологія плівок ЧАС на поверхні інкубаційних яєць. *Ветеринарна медицина*, 78(2), 23–34.
139. Четкина, А. В., Воронянского, В. И., Покусай, Г. Г., и др. (1980). Практикум по биохимии сельскохозяйственных животных. М.: *Высшая школа*, 303.
140. Сахацький, І. (2005). Дезінфекційні засоби для птахівництва: порівняльна ефективність. *Ветеринарна медицина України*, 1, 40–43.
141. Старцев, В. Ф., Старцева, Н. И., Пиголкина, В. В., и др. (1997). Антимикробные, дезинфицирующие, коррозионные и токсические свойства препаратов надуксусной кислоты и механизм их антимикробного действия. *Проблемы ветеринарии Сев. Кавказа*, 66–69.
142. Якубчак, О. М. (2006). Чим краще обробити? Порівняльна оцінка сучасних і традиційних дезінфекційних засобів, що використовуються в галузі птахівництва. *Сучасне птахівництво*, 6, 14–15.

143. Anon. (1990). Formaldehyde alternative. *Intern. Hatchery Pract.*, 4(6), 35–36.
144. Baldry, M. G. C. (1983). The bactericidal, fungicidal and esporicidal properties of hydrogen peroxide and peracetic acid. *Journal of Applied Bacteriology*, 54(3), 417–423.
145. Barreiro-Iglesias, R., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A. (2001). Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels. *J. Control. Release*, 77, 59–75.
146. Bordunova, O. G., Baidevlatov, A. B. (1999). Experimental and theoretical studies of surface-active disinfectant for industrial poultry. *Quality of Eggs and Eggs Products Bologna*, 2, 595–601.
147. Pal, Mahendra, et al. (2016). Bacterial contamination of dairy products. *Beverage and food world*, 43(9), 40–43.
148. Dixon, R. E., Kaslow, R. A., Mackel, D. C. (1976). Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants – use and misuse. *JAMA.*, 236, 2415–2417.
149. Doornenbal, P. (1989). Good disinfection is not enough in hatcheries. *Poultry Sci.*, 4(7), 16–17.
150. El-Zayat, A. J., Mayandon, J. (1985). The mode of action and cell destruction of disinfectants. II. Influence of disinfectants on cell respiration and catabolism. *Chem. microbiol. tech. Lebensm.*, 43(9), 70–75.
151. Hanzl, J., Rossner, P., Klementova, H. (1985). Cytogeneticka analyza u pracovníku profesionálně exponovaných formaldehydu. *Cs. Hyg.*, 30(718), 7–8.
152. Woodger, G. J. A. Disinfection – The Last Defence. Antec International Ltd. Windham Road, Chilton Industrial Estate Sudbury, Suffolk, UK. (www.antecint.com). – Назва з контейнера.
153. Yannalopoulos, A. L., Tserveni-Gousi, A. S., Christaki, E. (1998). Effect of natural zeolite on yolk: albumen ratio in hen eggs. *Brit. Poultry Sc.*, 39(4), 506–510.

154. Колодій, Г. В. (2016). Визначення кумулятивних властивостей засобу для знезараження води, виготовленого на основі полігексаметиленгуанідину. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. Т. 18. № 1 (65), 55–59.
155. Кушнір, І. М., Колодій, Г. В. (2017). Вивчення підгострої токсичності дезінфікуючого засобу на основі солей полігексаметиленгуанідину. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 18(1), 197–204.
156. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., Poroikov, V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*, 30(2–3), 241–250.
157. Кушнір, І. М., Колодій, Г. В., Кушнір, В. І. (2017). Вивчення ембріотоксичної дії дезінфікуючого засобу, виготовленого на основі полігексаметиленгуанідину. *Науковотехнічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 18(2), 321–328.
158. Періг, Ж. М., Юринець, Т. В., Мартиник, С. Я. (2014). Визначення токсичності нового дезінфікуючого засобу «Аеросан». *Науковотехнічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 15(1), 170–174.
159. Steward, W. P., Dunlop, D. J. (1995). New drugs in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Ann. Oncol.*, 6(1), 49 – 54.
160. 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/wmadeclaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
161. Грегірчак, Н. М. (2013). Біоцидна дія комбінованих засобів на основі полігексаметиленгуанідину. *Технологический аудит и резервы производства*, 5(4), 28–30.

162. Кабардиев, С. Ш., и др. (2005). Токсикологическая оценка новых дезинфицирующих препаратов. *Ветеринария*, 12, 36–38.
163. Безрукава, І. Ю., та ін. (2008). Дезінфікуючі засоби у ветеринарній практиці. *Птахівництво. Міжвід. темат. наук. зб. ІІІ УААН*, 61, 7–11.
164. Лясота, В. П., та ін. (2017). Загальні методи профілактики шляхом застосування комплексних дезінфікуючих засобів. *Науковий посібник*, 402.
165. Мандигра, М. С., та ін. (2012). Аналіз засобів для ветеринарної дезінфекції. *Ветеринарна медицина*, 96, 163–165.
166. Миляновский, А. Г. (1984). Санитария производства. *Ветеринария*, 1, 25–26.
167. Пустовіт, Н. А., Пінчук, Н. Г. (2017). Дослідження впливу промислових дезінфікуючих засобів на стійкість ізолятів виділених від птиці. *Ветеринарна медицина*, 103, 142–146
168. Римша, О. В., Сухляк, В. В. (2012). Формування резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів. *Профілактична медицина*, 3 (4), 37–40.
169. Салманов, А. Г., та ін. (2010). Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів. *Український медичний часопис*, 6(80), 68–78.
170. Ощепков, В. Г., Аржаков, В. Н. (2002). Устойчивость микобактерий к дезинфицирующим средствам. *Ветеринария*, 3, 49–52.
171. Мідик, С. В. (2007). Розробка дезінфектанту комбінованої дії. *Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.06 «Гігієна тварин та ветеринарна санітарія»*, 20.
172. Горжеєв, В. М. (2013). Порівняльна характеристика дезінфікуючих засобів. *Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. ННЦ «Ін-т експерим. клініч. вет. медицини»*, 97, 180–181.
173. Поляков, А. А. (1975). Ветеринарная дезинфекция. 4-е изд. перераб. и доп, 560.
174. Ковальчик, Л. М., Хом'як, Р. В., Цуцик, М. Д. та ін. (2001). Нові засоби для вологої та аерозольної дезінфекції. *Ветеринарна медицина України*, 2, 21–22.

175. Канищев, В. В. и Еремеева, Н. И. (2016). Выбор и применение современных дезинфицирующих средств. *Желаемое и реальность. Дезинфекционное дело*, 1, 28–36.
176. Лифенцова, М. Н., Горпинченко, Е. А. (2016). Эффективность препарата роксацин при аэрозольной дезинфекции животноводческих помещений. *Научный журнал КубГАУ*, 121–131.
177. Федорова, Л. С., Арефьева Л. И. (1991). Современные средства дезинфекции и дезинсекции. Характеристика, назначение, перспективы: обзор. информ. *Медицина и здравоохранение*, 2, 3–25.
178. Фотина, А. А. (2013). Изучение возможности санации утиных инкубационных яиц новыми антимикробными композициями. *Ученые записки «Витебской ордена «Знак почета» гос. академии вет. медицины*, Т. 49. Ч. 2, 350 – 353.
179. Фотина, А. А., Березовский, А. В., Олефир И. А. (2014). Обоснование использования нового дезинфектанта «Би-дез» для профилактики инфекционных болезней при выращивании бройлеров. *Luckari stiintifice: medicina veterinara*, 40, 142 – 145.
180. Фотина, Т. И., Фотин, А. И. (1988). Связь технологии выращивания цыплят с усилением патогенности микрофлоры. *Научн.-технич. конфер. с междунар. участием*, 94-95.
181. Фотіна, Г. А. (2014). Ефективність використання препарату «Бі-дез» при дезінфекції приміщень в присутності птиці. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія : Ветеринарна медицина*, 6, 54-56.
182. Фотіна, Г. А., Коваленко, І. В. (2013). Чутливість мікрофлори, що ізольована в інкубаторіях до дезінфектантів. *Вет. біотехнологія: бюл.*, 22, 620 – 625.
183. Фотіна, Т. І., Вершняк, Т. В., Фотіна, Г. А., Касяненко, О. І. (2008). Порівняльна характеристика сучасних препаратів для дезінфекції. *Вісн. Сум. нац. аграр. ун-ту. Сер. «Вет. медицина»*, 9/1 (21), 97 – 99.

184. Фотіна, Т. І., Касяненко, О. І., Фотіна, Г. А., Дворська, Ю. Є. (2014). Епізоотологічне та епідеміологічні значення харчових бактеріальних патогенів. *Наук.-техн. бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок*, 15(2-3), 141–148.
185. Фотіна, Т. І., Фотіна, Г. А. (2014). Мікрофлора пташників. *Наше птахівництво*, 6 (36), 84–88.
186. Мальцева, М. М. (2002). Система оценки безопасного применения дезинфекционных средств. *Дезинфекционное дело*, 4, 22–26.
187. Соколова, Н. Ф. (2005). Современные проблемы организации и проведения дезинфекционных мероприятий в ЛПУ в целях профилактики внутрибольничных инфекций. *Дезинфекционное дело*, 4, 31–40.
188. Семилет, В. И., Соколов, А. С., Шахова, И. В. (2004). Сравнительная характеристика коррозирующего действия некоторых дезинфектантов на изделия медицинского назначения. *Дезинфекционное дело*, 3, 53–54.
189. Сучков, Ю. Г., Стрельников, И. И., Слизкова, В. Г. (2004). Дезинфекция кондиционеров раствором анолита. *Дезинфекционное дело*, 3, 43–45.
190. Тикунов, В. И. (2000). Комплексные дезинфектанты на основе гипохлорита натрия. *Дис. канд. вет. наук*, Белгород, 156.
191. Траянова, К, Данова, А., Ефремова, А. (2001). Чувствительность к различным дезинфектантам микроорганизмов изолированных при внутрибольничных инфекциях. *ЖМЭИ.*, 18(3), 283–288.
192. Федорова, Л. С. (2008). Методология создания новых дезинфицирующих средств. *Дезинфекционное дело*, 3, 34–38.
193. Хачатуров, А. А. (2004). Гигиенические аспекты использования дезинфектантов хлорпроизводного ряда в централизованном хозяйственно-питьевом водоснабжении. *Дис. канд. мед. наук*, Екатеринбург, 117.

194. Хильченко, О. М., Романова, Т. В. (2009). Реализация научных подходов при разработке дезинфицирующих средств. *Медицинский альманах*, 2 (7), 96–97.
195. Цуркан, В. А. (2004). Дезинфектологический мониторинг применения хлорсодержащих средств на территории уезда Бэлць, Республика Молдова. *Дезинфекционное дело*, 1, 36–38.
196. Чижов, А. И. (2005). Новый подход к созданию дезинфицирующих средств. *Медицинский алфавит. Больница*, 11, 22–23.
197. Манькович, І. С. (2007). Что дешевле: хлорные дезинфектанты или жизнь человека? *Стерилизация и госпитальные инфекции*, 4(6), 20–22.
198. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року.
199. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний комітет з біотики. – К., 2001.
200. Штабский, Б. М., Каган, Ю. С. (1974). К оценке кумулятивных свойств химических веществ по индексу и стандартизованному коэффициенту кумуляции. *Гигиена и санитария*, 3, 65–68.
201. Елизарова, О. Н., Жидкова, Л. В., Кочеткова, Т. А. (1974). Пособие по токсикологии для лаборантов. М.: *Медицина*, 165.
202. Препарати ветеринарні (2011). Визначення гострої токсичності: СОУ 85.2-37-736:2011. [Чинний від 2011-05-01]. К: *Мінагрополітики України*, 16.
203. Коцюмбас, І. Я., Сергієнко, О. І., Ковальчик, Л. М. та ін. (2010). Методи визначення та оцінки показників безпеки і якості дезінфікуючих, мийно-дезінфікуючих засобів, що застосовуються під час виробництва, зберігання, транспортування та реалізації продукції тваринного походження. *Ветеринарна дезінфекція Інструкція та методичні рекомендації*, 65–152.
204. Левченко, В. І. (2002). Ветеринарна клінічна біохімія. *Навчальний посібник*, 327–347.

205. Базарнова, М. А., Гетте, З. П., Кальнова, Л. И. и др. (1990). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 3. Клиническая биохимия. *Учебное пособие*, 319.
206. Трахтенберг, И. М., Сова, Р. Е., Шефтель, В. О. и др. (1991). Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). *М.: Медицина*, 208.
207. Ангельські, С., Якубовські, З., Домінічак, М. Г. (1998). Клінічна біохімія. Львів: *Наутилус*, 451.
208. Бутенко, Г. М., Терешіна, О. П., Максимов, Ю. М. та ін. (2002). Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів. *Методичні рекомендації*, 27.
209. Зон, Е. А., Скрипка, М. В., Івановська, Л. Б. (2009). Патологоанатомічний розтин тварин. *Навчальний посібник*, 189.
210. Беленький, М. Л. (1963). Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. *Л.: Медицина*, 152.
211. Штабский, Б. М., и др. (1980). К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ. *Гигиена и санитария*, 10, 49 – 51.
212. Сидоров, К. К. (1967). О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта. *Токсикология новых промышленных химических веществ*, 9, 19-27.
213. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. (1982). Гост 12.1.00776. ССБТ. *М.: Изд-во стандартов*, 6.
214. Копитова, Т. В. (2006). Исследование сорбционной емкости мембран эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах. *Клинич. лаб. диагностика*, 1, 18 – 19.
215. Muszyński, S., Tomaszewska, E., Dobrowolski, P. et al. (2018). Analysis of bone osteometry, mineralization, mechanical and histomorphometrical properties of tibiotarsus in broiler chickens demonstrates a influence of dietary chickpea seeds (*Cicer arietinum* L.) inclusion as a primary protein source. *PLoS One*, 13, e0208921.

216. Tomaszewska, E., Muszyński, S., Dobrowolski, P. et al. (2019). Maternal HMB treatment affects bone and hyaline cartilage development in their weaned piglets via the leptin/osteoprotegerin system. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 103, 626–643.
217. Kisielinski, K., Willis, S. et al. (2002). A simple new method to calculate small intestine absorptive surface in the rat. *Clin. Exp. Med.*, 2, 131–135.
218. Tomaszewska, E., Dobrowolski, P., Klebaniuk, R. et al. (2018). Gut-bone axis response to dietary replacement of soybean meal with raw low-tannin faba bean seeds in broiler chickens. *PLOS One*, 13, e0194969.
219. Hedayati, A., Darabitar, F. et al. (2018). Histopathological impairment of common carp (*Cyprinus carpio*) induced through povidone-iodine exposure. *Microsc. Res. Tech.*, 81, 1257–1260.
220. Klebaniuk, R., Tomaszewska, E., Dobrowolski, P. et al. (2018). Chloramphenicol-induced alterations in the liver and small intestine epithelium in pigs. *Ann. Anim. Sci.*, 18, 429–440.
221. Cox, S. K., Cottrell, M. B., Smith, L. et al. (2004). Allometric analysis of ciprofloxacin and enrofloxacin pharmacokinetics across species *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 27, 139–146.
222. Andersen, J. K., Hald, T., Nielsen, N L. et al. (2007). New strategies for the use of microbiological examinations in food control in Denmark. *Food Control*, 18 (3), 273–277.
223. Andersen, J. K. (2004). *Pseudomonas* in hatching eggs. *Canad. Poult. Rev.*, 98 (8), 8–29.
224. De Brito, B. G., Gaziri, L. C. J., Vidotto, M. C. (2003). Virulence factors and clonal relationships among *E.coli* strains isolated from broiler chickens with cellulitis. *Inf. & Itmun.*, 717, 4175–4177.
225. Dorny, P., Praet, N., Deckers, N., Gabriel, S. (2009) .Emerging food-borne parasites. *Veterinary Parasitology*, 163 (3), 196–206.
226. EC (2003a) Directive 2003/99/EC on the European Parliament of the Council of 17.November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents,

- amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EES. *Official Journal of the European Commission L*, 325, 31–40.
227. EC (2003b) Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and the Council of 17. November 2003 on the control of salmonella and other specified food borne pathogens. *Official Journal of the European Commission L*, 325, 1–15.
228. EFSA (European Food Safety Authority), (2010c). The Community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union in 2008. *The EFSA Journal*, 8 (1), 1496.
229. Jasinska, M., Karwowski, B. et al. (2009). Stability studies of expired tablets of metoprolol tartate and propranolol hydrochloride. *Acta Polonica Pharmaceutica-Drug Research*, 66, 697–701.
230. Wegener, H. C. (2009). Danish initiatives to improve the safety of meat products. *Meat Science*, 9–10.
231. Косенко, М. В. та ін. (2003). Методика визначення бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень. *Державний науково-контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок*, Львів, 6.
232. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010).
233. Мазур, Т. (1998). Константні методи математичної обробки кількісних показників. *Ветеринарна медицина України*, 11, 35–37.
234. Методические указания по применению дезинфицирующего средства "Жавель-Клейд" (Франция). М., 2002.
235. Методические указания по применению дезинфицирующего средства "Саноджин" фирмы "Пуросан АБ" (Швеция) для целей дезинфекции. М., 1999.
236. Коваленко, В. Л., Якубчак, О. М., Яценко, М. Ф. та ін. (2011). Санітарно-мікробіологічний контроль повітря об'єктів ветеринарно-санітарного нагляду і контролю. *Методичні рекомендації*, 17.

237. Методы испытаний дезинфекционных средств для оценки их безопасности и эффективности. (1998). М.: М-во здравоохранения Российской Федерации, 25–29.
238. Михайленко, В. В., Тихонов, О. И., Черненко, В. П. (2011). Розробка методик аналізу та вивчення стабільності гелю «Апі-арт». *Вісник фармації*, 4(68), 28–30.
239. Михайлов, Ю. М. (2002). Социально-экономические аспекты, организация и проведение дезинфекционных мероприятий в чрезвычайных ситуациях в Ставропольском крае. *Дезинфекционное дело*, 4, 45–47.
240. Покровский, В. И., Монисов, А. А., Шандала М. Г. (2000). Концепция профилактики внутрибольничных инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 5, 4–9.
241. Рождественская, Т. Н., Борисенкова, А. Н. и др. (2005). Зоопатогенные и эпидемиологически опасные микроорганизмы, выделяемые от птицы в хозяйствах промышленного типа. *Российский вет. журн. с.-х. животные*, 4, 37–38.
242. Черепанов, А. А. (2003). Комплекс экологических ветеринарно-санитарных исследований и мероприятий в борьбе с болезнями животных разной этиологии. *Тр. Всерос. ин-та гельминтолог.*, 39, 262–267.
243. Ященко, М. Ф., Коваленко, В. Л. (2003). Визначення ефективності знезараження приміщень піноутворюючими деззасобами. *Методичні рекомендації*, 16.
244. Овчинников, В. Г., Гудзь, О. В. (2000). Противомикробные свойства и применение сульфохлорантина. *Врачебное дело*, 2, 108–112.
245. Овчинникова, Л. И. (2007). Механизмы действия катамина АБ на микроорганизмы зубной бляшки. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 3, 20–23.
246. Самсонова, А. П., Левашев, В. С. (2003). Чувствительность к дезинфектантам штаммов *Escherichia coli*, содержащих плазмиды множественной

- лекарственной устойчивости. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 6, 33–34.
247. Селькова, Е. П., Гренкова, Т. А., Чижов, А. И. (2006). Дезинфекционные мероприятия в ЛПУ. Эпидемиологическое обоснование выбора химических средств и режимов обеззараживания объектов больничной среды. *РЭТ-инфо.*, 3 (59), 8–13.
248. Семина, Н. А., Антипов, О. Н., Горбунов, В. Н. (2006). Концепция контроля эффективности дезинфекционных мероприятий в ЛПУ. *Стерилизация и госпитальная инфекции*, 1, 54–57.
249. Семина, Н. А. (2001). Научные и организационные принципы профилактики внутрибольничных инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 5, 5–6.
250. Петренко, І., Гнатюк, С. (1996). Профілактика незаразних хвороб у промисловому свинарстві. *Ветеринарна медицина України*, 3, 10–11.
251. Шандала, М. Г. (2007). Дезинфектологические основы неспецифической профилактики хронических инфекций. *Дезинфекционное дело*, 3, 23–26.
252. Шандала, М. Г. (2006). Новые дезинфектологические технологии для профилактики инфекционных болезней. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 4, 15–17.
253. Шандала, М. Г. (2002). Перспективы и проблемы современной дезинфектологии. *Дезинфекционное дело*, 3, 19–26.
254. Шандала, М. Г. (2005). Состояние и перспективы разработки и внедрения в практику новых дезинфектологических технологий. *Дезинфекционное дело*, 4, 17–22.
255. Русенко, Я. Г. (2000). Щодо ефективності санації тваринницьких приміщень. *Ветеринарна медицина України*, 7, 36–37.
256. Іваськевич, І. О. (1993). Бактерицидний бетон для тваринницьких приміщень. *Світ*, 104.
257. Шкарин, В. В. (2005). От дезинфекции к дезинфектологии. А что дальше? *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 5, 43–47.

258. Шкарин, В. В., Ковалишена, О. В., Благонравова, А. С. (2009). Эпидемиологический надзор за внутрибольничными инфекциями. Н. Новгород: *Изд-во НГМА*, 124.
259. Wenzel, R., Brewer, T. et al. (2002). A guide to infection control in the hospital. An official publication of the international society for infectious diseases. L.: *Decker Inc. Hamilton*, 182.
260. Agodi, A., Barchitta, M., Cipresso, R. (2007). Pseudomonas aeruginosa carriage, colonisation and infection in ICU patients. *Intensive Care Med.*, 15, 8–12.
261. Alternative Disinfectants and oxidants. (1999). Guidance manual. *EPA 815-R-99-014*, (April), 346.
262. Alvarado, C. J., Reichelderfer, M. (2000). APIC guideline for infection prevention and control in flexible endoscopy. *Am. J. Infect. Control.* 28, 138–155.
263. Nomura, K., Ogawa, M., Miyamoto, H. (2004). Antibiotic susceptibility of glutaraldehyde-tolerant Mycobacterium chelonae from bronchoscope washing machines. *Am. J. Infect. Control*, 32 (4), 185–188.
264. Reus, H. R. (2003). The use of disinfectants in veterinary practice. *Tides shrift digressed*, 2 (128), 106–109.
265. Sundberg, M, et al. (2011). Cleaning effectiveness of chlorine-free detergents for use on dairy farms. *Journal Dairy Res*, 78 (1), 105–10.
266. Prasanthi, K., et al. (2012). Evaluation of antimicrobial activity of surface disinfectants by quantitative suspension method. *International Journal of Research in Biological Sciences*, 2 (3), 124–127.
267. Pratt, L., and Kolter, R. (1999). Genetic analysis of biofilm formation. *Curr Opin Microbiol*, 2, 598–603.
268. Balow, C. H. (2007). Utilizing in vitro surveillance in clinical decision making for the hospital and community environments. *Emerging resistance with Gram-positive aerobic infections: fact or fiction*, 41–49.
269. Qule, M. K. Et at. (2008). Polyhexametyleneguanidine hydrochloride – based disinfectant: an over to oltofightmeticillin-assistant Staphylococcus aureus and nosocomial infections. *Journal of medical microbiology*, 57, 1523–1528.

270. Werner, E. (1982). Probleme bei der Anwendung von Desinfektionsmitteln. *Acta veterinaria Brno*, 51 (5), 137–142.
271. Bloomfield, S. F. (2005). The antibacterial properties of sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanurate as hospital disinfectants. *J. Hosp. Infect.*, 6 (1), 20–30.
272. Brogden, K. A., Guthmiller, J. M. (2002). *Polymicrobial diseases*, 446.
273. CDC. (2000). Monitoring hospital-acquired infections to promote patient safety. United States, 1990–1999. *MMWR*. Vol. 49, P. 149–153.
274. Yuan, C. L., et al. (2014). Study on characteristics and harm of surfactants. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6, 2233–2237.
275. Zhongxin, Z., et al. (2008). Antibacterial mechanism of polymeric guanidine salts. *Journal of Biotechnology*, 136, 754–755.
276. Zhou, Z. X., et al. (2011). Interactions of biocidal guanidine hydrochloride polymer analogs with model membranes: a comparative biophysical study. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 43 (9), 729–737.
277. Cloete, T. E. (2003). Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 51 (4), 277–282.
278. Zhou, Z. X., et al. (2009). Damage of *Escherichia coli* membrane by bactericidal agent polyhexamethylene guanidine hydrochloride: micrographic evidences. *Journal of Applied Microbiology*, 108 (3), 898–907.
279. Costerton, J. W., Stewart, P. S., Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms; a common cause of persistent infections. *Science*, 284, 1318–1322.
280. Dean, A. G. (1999). Epi Info™ and Epi Map: Current status and plans for Epi Info™. *J. Pub Health Management and Practice*, 5 (4), 54–57.
281. Коцюмбас, І. Я., Івашків, Ю. А., та ін. (2017). Токсикологічна оцінка мийно-дезінфікуючого засобу «Бійодцид». *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 18 (2), 304–309.

282. Брезвин, О. М., Івашків, Ю. А., та ін. (2018). Токсикологічна оцінка мийно-дезінфікуючого засобу «Бійодцид». *НТБ ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 19 (1), 147–151.
283. Коваленко, В. Л., Сокирко, Т. О., Ященко, М. Ф., та ін. (2009). Оцінка ступеню нешкідливості дезінфікуючих засобів для тварин за показниками біохімічних та імунологічних досліджень. *Методичні рекомендації*, 22.
284. Коваленко, В. Л., Білоконь, В. І., Скрипник, В. Г. (2011). Метод визначення ступеню токсичності дезінфікуючих засобів *in vitro* на первинних та перещеплювальних культурах клітин. *Методичні рекомендації*, 18
285. Бордунова, О. Г., Байдевятов, Ю. А., Чіванов, В. Д. (1999). Деякі аспекти молекулярного механізму біоцидної дії дезінфектанта «ВВ-1» *Вісник аграрної науки*, 12, 43–45.
286. Царенко, О. М., Бордунова, О. Г., Байдевятов, А. Б., та ін. (2001). Екологічно безпечні дезінфектанти для птахівництва. *Вісник аграрної науки*, 7, 30–33.
287. Інструкція з проведення санітарної обробки – дезінфекції, дезінсекції та дератизації об'єктів птахівництва (наказ від 20.06.2007 р.) <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0813-07> – Назва з контейнера.
288. Колб, В. Г., Камышников, В. С. (1982). *Справочник по клинической химии*, 366.
289. Антонова, Б. И. (1991). Лабораторные исследования в ветеринарии: биохимические и микологические. *Справочник. М.: Агропромиздат*, 240.
290. Огороднічий, Р. М., Івашків, Ю. А. (2018). *Технічні умови України ТУ У 20.2–35580267-004:2018. Засіб сухий дезінфекційний «Індез»*. Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 16.12.2018.
291. Коцюмбас, І. Я., Івашків, Ю. А., Рудик, Г. В., Брезвин, О. М. (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, 19 (2), 171–177.
292. 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*, 20 (1), 94–99.
293. 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*, 21 (1), 98–104.
294. Коцюмбас, І. Я., Брезвин, О. М., Рудик, Г. В., Івашків, Ю. А. (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*, 21 (2), 64–70.
295. Muszynski Simowit, Dobrowolski Piotr, Ivashkiv Yulia, Rudyk Halina, Brezvyn Oksana, Kotsyumbas Ihor. (2019). Wpływ stosowania jodoforowo-krzemianowego preparatu dezynfekcyjno-absorbującego na wyniki testów czynnościowych wątroby, strukturę jelita cienkiego oraz parametry kości szczura. Lublin. *Medycyna Weterynaryjna*, 75 (11), 699–704.
296. Tomaszewska Ewa, Ivashkiv Yulia, Rudyk Halyna, 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*, 1, 25–28.
297. Chuguy, V.A. (2003). Dezynfektanty u weterynarii. *Animal health and medicine*, 6, 14.

298. Exner, M., Tuschewitzki, G.J., Scharnagel, J. (1987). Influence of biofilms by chemical disinfectants and mechanical cleaning. *Zbl. Bakteriol.*, 183 (5-6), 549–563.
299. Yang, P., Dong, H., Quin, G. (2007). Oral toxicity of iodophor disinfectant on the immune organs of rats. *Occup. Health*, 23, 264–265.
300. Vajargah, M. F., Yalsuei, A. M., Hedayati, A. (2017). Acute toxicity of povidone-iodine (Betadine) in common carp. *Pollution*, 3, 589–593.
301. Kavan, B. P., Shargh, M. S., Mostafalo, Y. (2013). Comparison of the effects of clinoptilolite and sodium zeolite a on tibia bone mineralisation and calcium and phosphorus utilisation in broiler chicks. *Int. Res. J. Appl. Basic Sci.*, 4, 3389–3395.
302. Wawrzyniak, A., Kapica, M., Stępień-Pyśniak, D. et al. (2017). Effect of feeding transcarpathian zeolite on gastrointestinal morphology and function in broiler chickens. *Braz. J. Poult. Sci.*, 19, 737–746.
303. Tomaszewska, E., Muszyński, S., Ognik, K., Dobrowolski, P. et al. (2017). Comparison of the effect of dietary copper nanoparticles with copper (II) salt on bone geometric and structural parameters as well as material characteristics in a rat model. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 43, 103–110.
304. Muszyński, S., Kwiecień, M., Tomaszewska, E. et al. (2017). Effect of caponization on performance and quality characteristics of long bones in Polbar chickens. *Poultry Science*, 96, 491–500.
305. Pasha, T. N., Farooq, M. U., Khattak, F. M., et al. (2007). Effectiveness of sodium bentonite and two commercial products as aflatoxin absorbents in diets for broiler chickens. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 132, 103–110.
306. Khudhur, H. B., Muszyński, S., Szymańczyk, S. et al. (2017). Zastosowanie granulatu skrobi termoplastycznej napełnianej wollastonitem i bentonitem do adsorpcji metali ciężkich z roztworów wodnych. *Przem. Chem.*, 96, 2256–2258.
307. Bruins, G., Dyer, J. A. (1995). Environmental considerations of disinfectants used in agriculture. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 14, 81–94.

308. Pawiak, R., Wachnik, Z. (1976). Problemy dezynfekcji w chlewni. *Med. Weter.*, 32, 202–204.
309. Tomaszewska, E., Muszyński, S., Dobrowolski, P. et al. (2018). The influence of dietary replacement of soybean meal with high-tannin faba beans on gut-bone axis and metabolic response in broiler chickens. *Ann. Anim. Sci.*, 18, 801–824.
310. Eleroğlu, H., Yalçın, H. (2005). Use of natural zeolite-supplemented litter increased broiler production. *S. Afr. J. Anim. Sci.*, 35, 90–97.
311. Campagna, M. V., Faure-Kumar, E., Treger, J. A. et al. (2016). Factors in the selection of surface disinfectants for use in a laboratory animal setting. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 55, 175–188.
312. Martin-Kleiner, I., Flegar-Mestric, Z., Zadro, R. et al. (2001). The effect of the zeolite clinoptilolite on serum chemistry and hematopoiesis in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 717–727.
313. Tomaszewska, E., Muszyński, S., Dobrowolski, P. et al. (2016). Bentonite diminishes DON-induced changes in bone development in mink dams. *J. Vet. Res.*, 60, 349–355.
314. Berto, D. A., Garcia, E. A., Vercese, F. et al. (2013). Effects of dietary clinoptilolite and calcium levels on uric acid and calcium blood concentrations and bone quality of commercial layers. *Braz. J. Poult. Sci.*, 15, 145–150.
315. French, E. A., Mukai, M., Zurakowski, M. et al. (2016). Iodide residues in milk vary between iodine-based teat disinfectants. *J. Food Sci.*, 81, 1864–1870.

ДОДАТКИ

Додаток А

ДКПП 20.2

УКНД 11.220

ПОГОДЖЕНО

Директор ДНДКІ ветпрепаратів
та кормових добавок,
д.вет.н., професор,
академік НААН



І.Я.Коцюмбас
2016 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ "АБМ-ТРЕЙД"



Р.М. Огороднічий
« 23 » листопада 2016р.

Засіб сухий дезінфекційний "Індез"
Технічні умови
ТУ У 20.2-35580267-004:2013

(Введено вперше)

Дата надання чинності 16.12.2016 року
Чинні до 16.12.2021 року

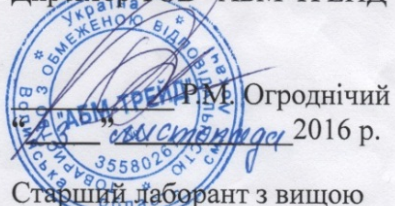
ПОГОДЖЕНО

Заступник директора
ДНДКІ ветпрепаратів та кормових
добавок, к.с.г.н.

Т. Р. Левицький
« 16 » листопада 2016 р.

РОЗРОБЛЕНО

Директор ТОВ "АБМ-ТРЕЙД"



Р.М. Огороднічий
« 23 » листопада 2016 р.

Старший лаборант з вищою
освітою
ДНДКІ ветпрепаратів та
кормових добавок, лабораторія
контролю кормових добавок та
преміксів

Ю.А. Івашків

Додаток Б

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА
ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ



THE STATE SERVICE OF UKRAINE
ON FOOD SAFETY AND
CONSUMER PROTECTION

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ
REGISTRATION CERTIFICATE

Відповідно до Закону України «Про ветеринарну медицину», постанови Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 р. № 1349 «Про затвердження положень про державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів» та на підставі експертного висновку 13.02.2019 № 395-К/06, рекомендацій Державної фармакологічної комісії ветеринарної медицини, наказу Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів 04.03.2019 № 135 зареєстровано:

продукт Засіб сухий дезінфікуючий «Індез»

форма Порошок для дезінфекції

Власник реєстраційного посвідчення:

ТОВ «АБМ-ТРЕЙД»

45500, Волинська обл., Локачинський р-н, смт. Локачі, вул. Горелова, 1, УКРАЇНА

зареєстровано в Україні за № АВ-08261-03-19 від 04.03.2019

Виробник:

ТОВ «АБМ-ТРЕЙД»

45500, Волинська обл., Локачинський р-н, смт. Локачі, вул. Горелова, 1, УКРАЇНА

При будь-якій зміні в реєстраційному досьє власник посвідчення (виробник) повинен повідомити орган реєстрації.

Обов'язкові додатки:

- коротка характеристика препарату (додаток 1);
- листівка-вкладка препарату (додаток 2);
- етикетка (додаток 3).

Реєстраційне посвідчення дійсне до: 03.03.2024

Це посвідчення не є зобов'язанням щодо закупівлі даного продукту.

Директор Департаменту безпеки харчових продуктів та ветеринарної медицини
Director of Department for Food Safety and Veterinary Medicine



Б. І. Кобаліт

Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний технолог
ПАФ «Подолька»

Мазничко О.М

2018 р.

АКТ

виробничого випробування сухого дезінфектанту «Індез»
виробництва компанії

ТОВ «АБМ-Трейд», смт Локачі, Волинська область

Нами, науковим співробітником-консультантом ТОВ «АБМ-Трейд» Держговським О.О., лікарем ветеринарної медицини ТОВ «АБМ-Трейд» Стрижиусом В.В., головним лікарем ветеринарної медицини ПАФ «Подолька» Якпменком В.В., старшим лаборантом ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових Івашків Ю.А. та головним технологом ПАФ «Подолька» Мазничко О.М. було складено даний акт про те, що впродовж жовтня-листопада 2017 року було проведено клінічні випробування сухого дезінфектанту «Індез» виробництва ТОВ «АБМ-Трейд» у виробничих умовах молочнотоварної ферми ПАФ «Подолька».

Склад дезінфектанту «Індез» наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

Компоненти:	Сумарна частка, %
Йодоформ (формільтрийодид)	0,10-0,20
Мідний купорос	0,25
Оксид цинку	0,25
Сульфат заліза	0,20
Суміш кліноптиоліту та натрієвого силікату алюмінію до 100%	
Додатково: активні ефірні олії, сапонін, комплекс поверхнево активних речовин та регуляторів рН, двоокис кремнію колоїдний безводний, допоміжні речовини.	

В умовах даного господарства дійні корови утримуються на прив'язі у типових приміщеннях на 200 голів з притяжно-витяжною вентиляційною системою пасивного типу. Загальні показники мікроклімату відповідають прийнятним зоотехнічним нормам. Прибирання стійл та викачування гною проводиться двічі на добу. Використовували сухий дезінфектант «Індез» з метою дезінфекції та осушування стійломісць у більшій мірі у каудальній зоні.

Застосування дезінфектанту «Індез» було зумовлене метою покращення сортової

якості молока за комплексом ознак (ДСТУ 3662-97), а також профілактики та лікування маститів.

Дослід проводився на молочнотоварній фермі у типовому корівнику на 200 голів, де корів було розділено на дві групи локально по 100 тварин. У контрольній групі корів проводили звичайне механічне прибирання з підстиланням соломною, у дослідній - додатково вносили вручну дезінфектант «Індез», орієнтовно 80 г/м² двічі на тиждень після прибирання перед внесенням підстилки у стійломісця. Умови годівлі та механізованого доїння обох піддослідних груп були однаковими.

Отримані результати використання дезінфектант}' «Індез» впродовж 60 днів наведені у табл. 2.

Таблиця 2.

Показники	Од. виміру	Контрольна ФУТМ	Дослідна група	Різниця, %
Кількість піддослідних корів	гол.	100	100	-
Середньодобовий надій на 1 гол	кг	25,7	26,4	0,7
Бактеріальна забрудненість молока	тис./см ³	180	75	105
Кількість соматичних клітин в молоці	тис./см ³	280	104	176
Кількість випадків субклінічного маститу	гол.	22	6	16

Як видно з даних у табл.2, у групі піддослідних корів, при утриманні яких використовували дезінфектант Індез спостерігалися збільшення середньодобового надою на 0,7 л/гол. (2,72 %), покращилися сортові показники молока, по загальній бакзабрудненості зменшення на 105 тис./см³ (58,3%), кількість соматичних клітин в молоці зменшилася на 176 тис./см³ (62,9 %), а також кількість випадків захворювань корів на мастит у субклінічній формі зменшилася на 16 (72,2 %).

Таким чином, використання дезінфектанту Індез впродовж 60 днів в умовах даного господарства сприяло покращенню сортності товарного молока, а також покращення здоров'я дійних корів на прикладі випадків субклінічного маститу.

Гол. технолог ПАФ «Подолька»

Мазничко О.М.

Гол. лікар ветеринарної медицини ПАФ «Подолька»

Якименком В.В.

Науковий співробітник-консультант ТОВ «АБМ-Трейд»

Держговський О.О.

Лікар ветеринарної медицини ТОВ «АБМ-Трейд»

Стрижиус В.В.

Ст. лаборант з В/О ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок

Івашків Ю. А.

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ

**виробничих випробування сухого дезінфектанту «Індез»
 виробництва ТОВ «АБМ-ТРЕЙД», смт Локачі, Волинська обл.**

Нами, науковим співробітником-консультантом ТОВ «АБМ-ТРЕЙД» Держговським О.О., лікарем ветеринарної медицини ТОВ «АБМ-ТРЕЙД» Стрижиусом В.В., старшим лаборантом ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових Івашків Ю.А. та представником ПП «Ефективна відгодівля тварин - Захід» головним технологом Мізераком В.І. було складено даний акт про те, що у листопаді 2017 року було проведено виробничі випробування сухого дезінфектанту «Індез» виробництва ТОВ «АБМ-ТРЕЙД» в умовах птахофабрики ПП «Ефективна відгодівля тварин - Захід».

Підлогове утримання бройлера відноситься до традиційних методів утримання птиці. Наявність можливості вільного пересування є особливо важливою для сучасних кросів курчат-бройлерів, оскільки їх м'язова маса швидко зростає, тоді як серцево-судинна система відстає в розвитку. Моціон сприяє зміцненню серцевого м'яза, кровоносних судин і забезпечує насичення тканин киснем. При дотриманні санітарно-ветеринарних вимог курчат-бройлерів можна утримувати протягом усього циклу вирощування.

Оскільки, у бройлерів імунітет дуже слабкий, важливо, щоб для його утримання використовувалися приміщення, які обладнані якісною вентиляцією, чисто вимиті та продезінфіковані. На практиці буває дуже складно утримувати вологість у потрібних межах, найбільш проблемними є зони навколо поїлок. Вологість підстилки долає критичний бар'єр, починають розвиватися гнильні і патогенні мікроорганізми, посилюється виділення шкідливих газів. Підвищенню вологості також сприяє порушення вентиляції і застій повітря, що, в свою чергу, буде викликати у курчат всілякі інфекції та захворювання дихальних органів.

Для вирішення цих проблем у птахівництві був розроблений сухий дезінфектант «Індез». Цей ветеринарний засіб розроблений на основі природної мінеральної сировини, що видобувається в Україні, містить речовини, які перешкоджають росту патогенних бактерій і грибів та знижує емісію шкідливих газів. Склад сухого дезінфектанту «Індез» наведено в табл. І.

Таблиця / Компоненти сухого дезінфектанту «Індез»

Компоненти:	Сумарна частка, %
Йодоформ (формільтрийодид)	0,10-0,20
Мідний купорос	0,25
Оксид цинку	0,25
Сульфат заліза	0,20
Суміш кліноптиоліту та натрієвого силікату алюмінію до 100%	
Додатково: активні сферні олії, сапонін, комплекс поверхнево активних речовин та регуляторів рН, двоокис кремнію колоїдний безводний, допоміжні речовини.	

Птахофабрика ПП «Ефективна відгодівля тварин - Захід» розташована в с. Дідилів, Львівської області і має кілька відділень. Основний вид діяльності - вирощування курчат-бройлерів м'ясних кросів. До участі у досліді було залучено дві площадки даної птахофабрики з незалежними (окремими) системами мікроклімату. Нормування годівлі, світловий режим та показники мікроклімату підтримувалися на аналогічних рівнях. У дослідній групі застосували сухий дезінфектант «Індез» з розрахунку 40 г/м² підлоги шляхом рівномірного розподілення механічним електророзпилювачем перед посадкою бройлерів. При цьому реєстрували наступні зоогігієнічні показники: вміст аміаку в повітрі на 3-тю, 6-ту та 9-ту доби після посадки курчат, відсоток падежу, кількість мікроорганізмів у метрі кубічному повітря всередині пташника, середньодобовий приріст маси тіла.

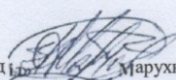
Результати експерименту представлено у таблиці 2.


Таблиця 2. Результат досліджень (в динаміці перших 9-ти діб)


Показники	Од. виміру	Групи тварин	
		Контрольна	Дослідна
Збереженість	%	9М	92,6
Середньодобовий приріст маси тіла	г	32	37
Вміст аміаку в повітрі пташника:			
на 3-тю добу	мг/л	0,0061	0,0025
на 6-ту добу		0,0073	0,0040
на 9-ту добу		0,0098	0,0057
Кількість мікроорганізмів в повітрі пташника			
на 3-тю добу	тис. КУО/м ³	<450	<250
на 6-ту добу		<600	<250
на 9-ту добу		<1000	<300


Як видно з даних, наведених у табл. 2, на дослідній площадці, де бройлери утримувалися з використанням сухого дезінфектанту «Індез», значно покращились зоогігієнічні показники мікроклімату. Зокрема, знизилась кількість мікроорганізмів у повітрі пташника на 40 % та вміст аміаку на 70 %. Це, в свою чергу, зумовило зростання середньодобового приросту за 9 діб експерименту на 1,64 % та зменшення загибелі птиці на 1,5 %, у порівнянні з дослідною площадкою традиційного утримання.

Отже, використання протягом 9-ти діб сухого дезінфектанту «Індез» дало змогу суттєво контролювати зоогігієнічні параметри мікроклімату в пташнику. Він може бути засобом екстреної допомоги в проблемних ситуаціях у птахівництві: миттєво поглинати зайву вологу, зупинити гнильні процеси в підстилці і зв'язувати шкідливі гази. Чинить сприятливий вплив на шкірні покриви курчат-бройлерів, запобігає розвитку подолерматиту і сприяє загоєнню ран.

Заступник директора ГП «Ефективна відгодівля тварин - Захід»  Марухняк В. І.

Головний технолог ПП «Ефективна відгодівля тварин-Захід»  Мізерак В. І.

Лікар ветеринарної медицини ТОВ «АБМ-ТРЕЙД»  Стрижиус В.В.

Науковий співробітник-консультант ТОВ «АБМ-ТРЕЙД»  Держговський О.О.

Ст. лаборант з В/О ДНДКІ ветеринарних

препаратів та кормових добавок



Івашків Ю. А.

Додаток Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Львівського
національного університету

ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького



І. Б. Турко

2020 р.

Картка впровадження

Про впровадження результатів дисертаційної роботи аспіранта / вечірня форма навчання/ кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького Івашків Юлії Андріївни «Токсикологічна оцінка та ефективність комплексного дезінфікуючого засобу».

Дисертанткою вивчено токсикологічну характеристику нового сухого комплексного дезінфікуючого засобу «Індез», теоретично обґрунтовано і практично підтверджено його ефективність. Розроблено якісний і кількісний метод контролю. Досліджено стабільність, токсичність, кумулятивні властивості, бактерицидні та фунгіцидні властивості дезінфікуючого засобу «Індез». Експериментально вивчено на лабораторних щурах динаміку патологоанатомічних, морфометричних та гістологічних процесів у дванадцятипалій кишці та кістковій тканині за довготривалого внутрішньо-шлункового надходження дезінфікуючого засобу. На основі проведених досліджень розроблені схеми застосування Індезу у тваринництві в присутності тварин.

Проведені дослідження відображають основні положення дисертаційної роботи та можуть бути використані у наукових дослідженнях та навчальному процесі при вивченні дисциплін: «Ветеринарна фармакологія», «Клінічна ветеринарна фармакологія» та «Ветеринарна токсикологія».

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри фармакології та токсикології (протокол № 26 від 29 грудня 2020 р.).

Завідувач кафедри, професор

В. М. Гунчак