

УДК619:615.45:636.92

DOI: <https://doi.org/10.37617/2708-0617.2024.10.157-168>

## ВИЗНАЧЕННЯ ПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ЗАЛІЗОВМІСНОГО ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ НА КРОЛЯХ: РЕЗУЛЬТАТИ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

<sup>1</sup>Сачук Р.М., д-р вет. наук, професор,

<sup>1</sup>Велесик Т.А., канд. екон. наук, доцент,

<sup>2</sup>Стравський Я.С., д-р вет. наук, професор,

<sup>3</sup>Кацараба О.А., канд. вет. наук, доцент,

<sup>3</sup>Барило Б.С., канд. с.г. наук, доцент,

<sup>4</sup>Пепко В.О., канд. с.г. наук.

<sup>1</sup>Рівненський державний гуманітарний університет, вул. Пластова, 29-а, м.  
Рівне, 33028, Україна [sachuk.08@ukr.net](mailto:sachuk.08@ukr.net)

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я.  
Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46002, Україна

<sup>3</sup>Львівський національний університет ветеринарної медицини та  
біотехнологій імені С. З. Гжицького, вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010,  
Україна

<sup>4</sup>Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця,  
21008, Україна

Проведено доклінічні дослідження з визначення подразнювальної дії ветеринарного препарату «Феродев» при нанесенні на шкіру та слизову оболонку ока кролів. Один мілілітр препарату містить діючу речовину залізо (у формі заліза (III) гідроксиду декстранового комплексу) – 100,0 мг та допоміжні речовини – фенол, воду для ін'єкцій. Препарат застосовують для профілактики і терапії залізодefіцитної анемії у великої рогатої худоби (телят) та свиней (свиноматок і поросят).

Під час досліджень встановлено, що ветеринарний препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій), при нанесенні на шкіру кролів у дозах від 750,0 до 3000,0 мг/кг маси тіла, не проявляє подразнювальної дії, а за ступенем небезпечності його можна віднести до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 2500,0$  мг/кг маси тіла).

Препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій) не викликає подразнювальної (шкідливої) дії на слизову оболонку ока кролів, про що свідчить відсутність набряку повік протягом усього терміну спостереження, ін'єкція судин та помірні виділення лише протягом першої доби після нанесення.

*Результати доклінічних стандартних досліджень залізовмісного препарату «Феродев» з фармакології безпеки свідчать про відсутність особливої небезпеки для тварин, при застосуванні терапевтичних доз.*

*Подальші дослідження будуть черговим етапом доклінічних випробувань, спрямованих на вивчення ембріофетотоксичності препарату «Феродев» на кролях. Дослідження передбачатимуть вивчення патологічних змін чи загибелі ембріонів при проникненні в організм вагітних самок декстранового заліза.*

**Ключові слова:** «Феродев», кролі, шкіра, око, подразнювальна дія, токсичність.

**Актуальність.** Більша частина експериментальних досліджень у біолого-медичному та ветеринарному напрямку, особливо в фізіології, біохімії, фармакології, а також, при розробці нових фармакологічних препаратів за доклінічних випробувань, проводяться з використанням різних піддослідних тварин [1, 3].

Для експериментальних досліджень використовуються кролі різних галузях медичних і ветеринарних наук, оскільки певні галузі досліджень, очевидно, не можуть бути зроблено на цільових тваринах з практичної та етичної точки зору. Крім того, кріль – легкодоступна іменш агресивна тварина, є перспективною моделлю для токсикологічних експериментів [2, 3].

Кролі, як лабораторні тварини, вже протягом 100 років використовуються для проведення науково-дослідної роботи [1, 4].

Важливим етапом доклінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів є токсикологічні дослідження (визначення подразнювальної дії), які проводяться на кролях. Це один з етапів, метою якого є одержання інформації щодо безпеки досліджуваного залізовмісного препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) в умовах короткотривалих досліджень та перспективи проведення подальших випробувань [3, 6, 7].

Залізо – мікроелемент організму, що бере участь у кровотворенні, диханні, окисно-відновних реакціях та імунобіологічних процесах, у вигляді декстранового комплексу сприяє гемопоезу. Використовують для профілактики і лікування метаболічних порушень у тварин, а також, як засіб симптоматичної та заміщуючої терапії, при захворюваннях іншої етіології [5, 10, 12].

Наше дослідження стосується доклінічного вивчення ветеринарного препарату «Феродев» на кролях. Виконується для забезпечення якості та безпечності лікарського засобу, з метою державної реєстрації – процедури, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства, з метою надання дозволу на ветеринарне застосування [13].

**Мета досліджень.** Надати токсикологічну (доклінічну) оцінку ветеринарного препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) шляхом визначення подразнювальної дії на кролях.

**Матеріали та методи.** Параметри гострої дермальної токсичності препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) досліджували на 20 кролях породи білий велетень, віком 3-4 міс, масою 3,1-3,3 кг. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ТОВ «ДЕВІЕ» за температури (18-21) °С, вологості (55-65) %, на стандартному раціоні, що відповідає нормативам. Приміщення загальною площею 50 м<sup>2</sup>, де під контролем спеціалістів ТОВ «ДЕВІЕ» здійснюється утримання відносно невеликої кількості тварин з науковою метою. Лабораторні тварини містилися в звичайних клітках (8 кліток) з площею підлоги 40×60 см, тобто з достатньою площею для вільного пересування та двох клітках розміром 20×40 см, де площа для пересування була зменшена в 3 рази.

Для проведення досліджень було сформовано одну контрольну та три дослідних групи, по 5 кролів у кожній. За день до початку досліду на передбачуваному місці аплікації видаляли шерсть, ретельно вистригали її ножицями. Крім того, тваринам були одягнені захисні комірці з метою попередження злизування препарату [11, 14, 15].

Спостереження за дослідними тваринами тривало 14 діб, при цьому враховували загальний стан тварин, характер уражень шкіри в місці аплікації, а також терміни загибелі або видужання тварин. Аплікація препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) була проведена вранці до годівлі тварин.

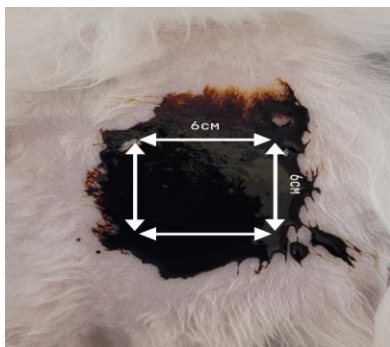
Препарат рівномірно наносили на ділянку шкіри кролів розміром 6×6 см.

Кролям дослідних груп препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій) наносили на шкіру в дозах (за абсолютною масою): I групі – 750,0 мг/кг, II – 1500,0 мг/кг (рис. 1а), III – 3000,0 мг/кг маси тіла, відповідно.

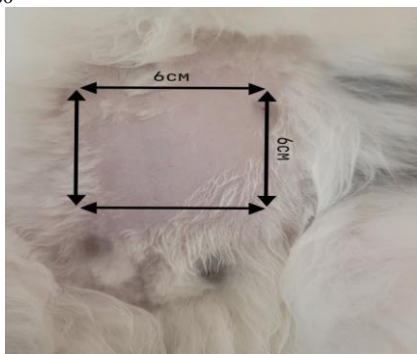
Тваринам контрольної групи, за аналогічних умов, наносили воду для ін'єкцій (рис. 1б).

Пдрозднювальну (шкідливу) дію препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) на слизову оболонку ока досліджували на 3 кролях. В кон'юнктивальний мішок лівого ока тварин із піпетки закапували по 0,1 мл препарату (рис. 2а).

Для контролю в праве око тварині закапували по 0,1 мл води для ін'єкцій (рис. 2б). Тварину фіксували, відтягували кут кон'юнктивального мішка і протягом 1 хв пальцем перетискали слізньо-носовий канал. Після обробки через одну, 24, 48, 72, 96 год та до 14 діб проводили ретельний огляд очей.



а)



б)

**Рис. 1. Нанесення препарату «Феродев» та води для ін'єкцій на ділянку шкіри кролів**



а)



б)

**Рис. 2. Місцеве застосування препарату «Феродев» та води для ін'єкцій на слизову оболонку ока кроля**

Для дослідження було використано препарат «Феродев» – розчин для ін'єкцій, серія: 010222, придатний до: 022025. 1 мл препарату містить діючу речовину: залізо (у формі заліза (III) гідроксиду декстранового комплексу) – 100,0 мг. Допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій.

*Фармакологічні властивості препарату. АТС-vet класифікаційний код: QV03AC Препарати заліза для парентерального застосування.* Залізо є важливим компонентом гемоглобіну в еритроцитах, що транспортує кисень до всіх частин тіла. Ветеринарний препарат містить залізо у вигляді стабільного комплексу заліза (III) – гідроксид декстран, який є аналогом фізіологічної форми заліза феритину (заліза гідроксид фосфатно-білковий комплекс). Залізо доступне в неіонній водорозчинній формі, яка має дуже низьку токсичність, порівняно з вільним залізом. Залізо (як декстран заліза) в антианемічних засобах діє шляхом збільшення запасу заліза, необхідного для утворення

гемоглобіну та поповнення ферментів, пов'язаних із залізом і залучених до росту та стійкості до інфекцій. Після введення, декстрановий комплекс гідроксиду заліза відкладається в ретикулоендотеліальній системі, а потім з комплексу поступово вивільняється залізо.

Після внутрішньом'язової ін'єкції декстран заліза швидко всмоктується з місця ін'єкції в капіляри та лімфатичну систему. Циркулююче залізо видаляється з плазми клітинами ретикулоендотеліальної системи, які розщеплюють комплекс на компоненти заліза та декстрану. Залізо негайно зв'язується з наявними білковими фрагментами з утворенням гемосидерину або феритину, фізіологічних форм заліза, або, меншою мірою, трансферину. Період напіввиведення циркулюючого заліза становить 5 год. Невеликі кількості заліза виводяться з сечею та калом. Декстран або метаболізується, або виводиться.

*Клінічні особливості.* Препарат застосовують для великої рогатої худоби (телята), свиней (свиноматки і поросята).

*Показання до застосування.* Профілактика і терапія залізодефіцитної анемії у великої рогатої худоби (телята) та свиней (свиноматки і поросята).

*Протипоказання.* Не призначати поросяттям з підозрою на дефіцит вітаміну Е та/або селену.

Не застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини.

Не використовуйте декстран заліза для старших свиней, оскільки у тварин старше 4 тижнів може з'явитися пляма на м'ясі.

*Побічна дія.* У місці введення можливе виникнення невеликого набряку, що зникає за декілька діб.

Можуть виникати реакції гіперчутливості.

Дуже рідко траплялися випадки смерті поросят після парентерального введення препаратів декстрану заліза (менше ніж у 1 тварини на 10 000 тварин). Ці смерті були пов'язані з генетичними факторами або дефіцитом вітаміну Е та/або селену.

Ін'єкції цього ветеринарного лікарського засобу можуть спричинити тимчасову зміну кольору та кальцифікацію в місці ін'єкції.

*Використання під час вагітності, лактації, несучості.* Не застосовувати препарат у I триместрі вагітності.

*Спеціальні застереження при використанні.* Необхідно дотримуватися асептичних умов під час введення препарату.

*Взаємодія з іншими засобами та інші форми взаємодії.* Не слід призначати одночасно з пероральними препаратами заліза. Лікування пероральними препаратами заліза можна розпочинати не менше, ніж через 5 діб після останньої ін'єкції препарату заліза. Антациди сповільнюють засвоєння заліза.

У комбінації із токоферолом знижується ефективність обох препаратів.

*Період виведення (каренція).* М'ясо – 0 діб.

*Спеціальні застереження для осіб і обслуговуючого персоналу.* Персонал, який працює з препаратом, повинен дотримуватися основних правил гігієни та безпеки, прийнятих під час роботи з ветеринарними препаратами. Слід бути обережним, щоб уникнути випадкової самоін'єкції, особливо людям з відомою гіперчутливістю до декстрану заліза. У разі випадкової самоін'єкції негайно зверніться до лікаря та покажіть лікарю інструкцію з упаковки або етикетку. Вимийте руки після використання.

*Дозування.* Препарат вводять глибоко внутрішньом'язово в області стегна або шиї. Перед введенням препарат підігривають на водяній бані до температури тіла.

Дози з профілактичною метою (одноразово на 1 тварину, мл):

свиноматки (за 3-4 тижні до опоросу)	10;
поросята 3-4 добового віку	1,5-2;
телята 5-6 добового віку	8-10.

За наявності в господарстві тварин із ознаками анемії, з лікувальною метою препарат вводять 2-3 рази, з тижневим інтервалом у тих же дозах.

*Передозування.* Високий рівень насичення трансферину залізом може призвести до підвищеної сприйнятливості до (системних) бактеріальних захворювань, болю, запальних реакцій, а також утворення абсцесу в місці ін'єкції. Може виникнути стійка зміна кольору м'язової тканини в місці ін'єкції.

Ятрогенне отруєння з такими симптомами: блідість слизових оболонок, геморагічний гастроентерит, блювання, тахікардія, артеріальна гіпотензія, задишка, набряки кінцівок, кульгавість, шок, смерть, ураження печінки. Можна використовувати такі підтримуючі засоби, як хелатоутворювачі.

*Термін придатності.* 3 роки. Термін придатності після першого відбору із флакона – 28 діб.

*Зберігання.* У сухому темному та недоступному для дітей місці за температури від 5 до 25 °С. Не заморожувати!

*Форма випуску.* Флакони скляні, закриті гумовими корками під алюмінієву обкатку по 10, 50 і 100 та 200 мл.

*Для ветеринарної медицини!*

*Власник реєстраційного посвідчення:* ПП «Біофарм», 22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт Літин, вул. Б. Хмельницького, 37. Тел./факс (04347) 2-21-44.

*Виробник готового продукту:* ТОВ «ДЕВІЕ», 22300, Україна, Вінницька область, Літинський район, смт Літин, вул. Б. Хмельницького, 37. Тел./факс (04347) 2-21-44.

Слід зазначити, що маніпуляції над лабораторними тваринами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів, що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин і дотримання принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [8, 9].

**Результати досліджень.** Установлено, що після нанесення препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) на шкіру кролів в дозах 750,0; 1500,0 і 3000,0 мг/кг маси тіла, у тварин не спостерігали змін загального стану та апетиту, що свідчить про відсутність токсичного впливу препарату при одноразовому нанесенні на шкіру кролів. Слід також зазначити, що жодна з дослідних тварин не загинула впродовж експерименту.

У кролів протягом усього терміну дослідження (14 діб) не було виявлено еритеми, набряку шкіри, утворення кірочок та тріщин на шкірі, що свідчить про відсутність ознак дерматиту та подразливої дії на шкіру. Проте шкіра в ділянці нанесення забарвлювалася в світло-коричневий колір, що зникав (протягом 2-3) діб після нанесення.

Тому, ветеринарний препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій), при нанесенні на шкіру кролів у дозах від 750,0 до 3000,0 мг/кг маси тіла, не проявляє подразнювальної дії, а за ступенем небезпечності його можна віднести до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 2500,0$  мг/кг маси тіла) (Коцюмбас І.Я., 2005).

Подразнювальну дію препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) визначали за наявністю (відсутністю) гіперемії кон'юнктиви, ін'єкцією кровоносних судин, станом склери, рогівки, повік і оцінювали за бальною системою, згідно табл. 1.

Під час визначення подразнювальної дії ветеринарного препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) на слизову оболонку ока кролів, були одержані наступні результати (табл. 2). Після нанесення препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) на слизову оболонку ока кролів ( $n=3$ ) установлено, що впродовж усього терміну спостережень він не викликав подразнювальної дії. Лише протягом першої доби спостерігали ін'єкцію судин та помірні виділення, при цьому набряку повік не спостерігали. Слід зазначити, що ділянка шкіри в низу очей забарвлювалася у світло-коричневий колір, що зникав протягом 2-3 діб після нанесення.

**Таблиця 1. Оцінка подразнювальної дії препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) на слизову оболонку ока кролів**

А. Гіперемія кон'юнктиви та рогівки	
1. Судини ін'єктовані	1 бал
2. Окремі судини погано видно	2 бали
3. Дифузне глибоке почервоніння	3 бали
Б. набряк повік	
1. Слабкий набряк	1 бал
2. Виражений набряк з частковим виверненням повік	2 бали
3. У результаті набряку око закрите наполовину	3 бали
4. У результаті набряку око закрите більше, ніж наполовину	4 бали
В. Виділення	
1. Мінімальна кількість в кутику ока	1 бал
2. Кількість виділень зволожує повіку	2 бали
3. Кількість виділень зволожує повіку та шкіру навколо	3 бали

**Таблиця 2. Оцінка подразнювальної дії препарату «Феродев» (розчин для ін'єкцій) на слизову оболонку ока кролів, у балах**

Подразнювальна дія	Термін досліджень, доба													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Оцінка подразнювальної (шкідливої) дії препарату на слизову оболонку ока першого кроля														
Гіперемія	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оцінка подразнювальної (шкідливої) дії препарату на слизову оболонку ока другого кроля														
Гіперемія	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оцінка подразнювальної (шкідливої) дії препарату на слизову оболонку ока третього кроля														
Гіперемія	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Отже, препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій) не викликає подразнювальної (шкідливої) дії на слизову оболонку ока кролів, про що



свідчить відсутність набряку повік протягом усього терміну спостереження, ін'єкція судин та помірні виділення лише протягом першої доби після нанесення.

### Висновки

1. Препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій) при нанесенні на шкіру кролів у дозах від 750,0 до 3000,0 мг/кг маси тіла не проявляє подразливої дії, а за ступенем небезпечності його можна віднести до IV класу – малонебезпечних речовин ( $LD_{50} > 2500,0$  мг/кг маси тіла).

2. Препарат «Феродев» (розчин для ін'єкцій) не викликає подразнювальної (шкідливої) дії на слизову оболонку ока кролів, про що свідчить відсутність набряку повік протягом усього терміну спостереження, ін'єкція судин та помірні виділення лише протягом першої доби після нанесення.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть черговим етапом доклінічних випробувань, спрямованих на вивчення ембріофетотоксичності препарату «Феродев» на кролях. Дослідження передбачатимуть вивчення патологічних змін чи загибелі ембріонів при проникненні в організм вагітних самок декстранового заліза.

### Література

1. Manjeet Mapara, Betsy Sara Thomas, K. M. Bhat. Rabbit as an animal model for experimental research. Dental Research Journal. Jan 2012. Vol 9. Issue 1. P. 111-118.
2. Gilsanz V, Roe TF, Gibbens DT, Schulz EE, Carlson ME, Gonzalez O, et al. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. Am J Physiol 1988;255. P.416-21.
3. Коцюмбас І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; за редакцією І. Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.
4. Ткачук О.М., Ткачук Т.В. Кролі як біологічна модель для експериментальних досліджень (огляд літератури). Ukrainian Journal of modern problems of toxicology. 2/2021. С. 109-114. doi: 10.33273/2663-4570-2021-91-2-109-114.
5. Saira Ahmad, Huma Bader Ul Ain, Tabussam Tufail & al. Evaluating the Effect of Animal-Based Iron Sources on Iron Deficiency Anemia. PBMJ VOL. 5, Issue. 3 March 2022. P. 29-33. doi:10.54393/pbmj.v5i3.329.
6. Research on the embryotoxic effect and carcinogenicity of the drug “BTF plus” – a means for normalizing metabolic processes in animals and poultry. R. M. Sachuk, B. V. Gutyj, M. L. Radzyhovskiy, T. A. Velesyk, S. M. Lyko, O. A. Katsaraba, V. O. Pepko, O. O. Yakuta. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 2023, Vol. 6, № 3. P. 17-23. doi: 10.32718/ujvas6-3.04.

7. Сачук Р.М., Гутий Б.В., Стравський Я.С., Кацараба О.А., Дишкант О.В., Калиновська Л.В. Дослідження специфічної токсичності препарату “БТФ плюс” – засобу для нормалізації обмінних процесів у тварин і птиці. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. 2023, т 25, № 111. С. 33-42. doi: 10.32718/nvlvet11106.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.

9. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Official Journal of the European Communities L 358. 1986. 1-29.

10. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфофункціональний стан імунної системи: Методичні рекомендації / Коцюмбас І. Я., Коцюмбас Г. І., Голубій Є. М. та ін. Львів, 2009. 63 с.

11. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; за ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом, 2012. 764 с.

12. Ветеринарні лікарські засоби / кол. авт. : І.Я. Коцюмбас та ін., укладачі : Бух М.Ю. та ін. Львів: ТзОВ ВФ «Афіша», 2017. 1632 с.

13. Перелік зареєстрованих в Україні ветеринарних лікарських засобів – <https://data.gov.ua/dataset/8f3e00b2-16e8-4b30-af7d-b9212837b0a6>.

14. Настанова. Лікарські засоби Належна виробнича практика – [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/_2020.pdf).

15. Нормативно-технічна документація на ветеринарні лікарські засоби. Директива ЄС. Intranet.tdmu.edu.ua/.

## References

1. Manjeet Mapara, Betsy Sara Thomas, K. M. Bhat. Rabbit as an animal model for experimental research. *Dental Research Journal*. Jan 2012. Vol 9. Issue 1. P. 111-118.

2. Gilsanz V, Roe TF, Gibbens DT, Schulz EE, Carlson ME, Gonzalez O, et al. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. *Am J Physiol* 1988;255. P.416-21.

3. Кocyumbas I. Ya. Doklinichni doslidzhennya vetery`nary`x likars`ky`x zasobiv. I. Ya. Kocyumbas, O. G. Maly`k, I. P. Paterega ta in.; za redakciyeyu I. Ya. Kocyumbasa. L`viv: Triada plus, 2006. 360 s.

4. Tkachuk O.M., Tkachuk T.V. Kroli yak biologichna model` dlya ekspery`mental`ny`x doslidzhen` (oglyad literatury`). *Ukrainian Journal of modern problems of toxicology*. 2/2021. С. 109-114. doi: 10.33273/2663-4570-2021-91-2-109-114.

5. Saira Ahmad, Huma Bader Ul Ain, Tabussam Tufail & al. Evaluating the Effect of Animal-Based Iron Sources on Iron Deficiency Anemia. PBMJ VOL. 5, Issue. 3 March 2022. P. 29-33. doi:10.54393/pbmj.v5i3.329.

6. Research on the embryotoxic effect and carcinogenicity of the drug “BTF plus” – a means for normalizing metabolic processes in animals and poultry. R. M. Sachuk, B. V. Gutyj, M. L. Radzyhovskiy, T. A. Velesyk, S. M. Lyko, O. A. Katsaraba, V. O. Pepko, O. O. Yakuta. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 2023, Vol. 6, # 3. P. 17-23. doi: 10.32718/ujvas6-3.04.

7. Doslidzhennya specy`fichnoyi toksy`chnosti preparatu “BTF plyus” – zasobu dlya normalizaciyi obminny`x procesiv u tvary`n i pty`ci. Sachuk R.M., Guty`j B.V., Stravs`ky`j Ya.S., Kaczaraba O.A., Dy`shkant O.V., Kaly`novs`ka L.V. Naukovy`j visny`k L`vivs`kogo nacional`nogo universy`tetu vetery`narnoyi medy`cy`ny` ta biotexnologij imeni S.Z. G`zhy`cz`kogo. Seriya: Vetery`narni nauky`. 2023, t 25, # 111. S. 33-42. doi: 10.32718/nlvvet11106.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.

9. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Official Journal of the European Communities L 358. 1986. 1-29.

10. Kompleksna ocinka vply`vu vetery`narny`x preparativ na morfofunkcional`ny`j stan imunnoyi sy`stemy`: Metody`chni rekomendaciyi / Kocyumbas I. Ya., Kocyumbas G. I., Golubij Ye. M. ta in. L`viv, 2009. 63 s.

11. Laboratorni metody` doslidzhennya u biologiyi, tvary`nny`cztvi ta vetery`narnij medy`cy`ni: dovidny`k / V. V. Vlizlo, R. S. Fedoruk, I. B. Raty`ch ta in.; za red. V. V. Vlizla. L`viv: Spolom, 2012. 764 s.

12. Vetery`narni likars`ki zasoby` / kol. avt. : I. Ya. Kocyumbas ti in., ukladachi : Bux M. Yu. ta in. L`viv: TzOV VF «Afisha», 2017. 1632 s.

13. Perelik zareyestrovany`x v Ukrayini vetery`narny`x likars`ky`x zasobiv – <https://data.gov.ua/dataset/8f3e00b2-16e8-4b30-af7d-b9212837b0a6>.

14. Nastanova. Likars`ki zasoby` Nalezhna vy`robny`cha prakty`ka – [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/_2020.pdf).

15. Normaty`vno-texnichna dokumentaciya na vetery`narni likars`ki zasoby`. Dy`rekty`va YeS. Intranet.tdmu.edu.ua/.

UDC: 619:615.45:636.92

DOI: <https://doi.org/10.37617/2708-0617.2024.10.157-168>

## DETERMINATION OF THE IRRITANT EFFECT OF AN IRON-CONTAINING VETERINARY DRUG ON RABBITS: RESULTS OF PRECLINICAL STUDIES

<sup>1</sup>Sachuk R.M.,<sup>1</sup>Velesyk T.A.,<sup>2</sup>Stravsky Ya.S.,<sup>3</sup>Katsaraba O.A.,<sup>3</sup>Barylo B.S.,<sup>4</sup>Перко V.O.

<sup>1</sup>Rivne State University for the Humanities, Str. Plastova., 29-a, Rivne, 33028, Ukraine [sachuk.08@ukr.net](mailto:sachuk.08@ukr.net)

<sup>2</sup>Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Maydan Voli 1, Ternopil, 46002, Ukraine

<sup>3</sup>Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies st. Pekarska, 50, Lviv, 79010, Ukraine

<sup>4</sup>Vinnitsia National Agrarian University, Sonyachna str. 3, Vinnitsia, Ukraine, 21008

*Preclinical studies were conducted to determine the irritant effect of the veterinary drug "FeroDev" when applied to the skin and mucous membrane of the eye of rabbits. One milliliter of the drug contains the active substance iron (in the form of iron (III) hydroxide dextran complex) – 100,0 mg and excipients – phenol, water for injection. The drug is used for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in cattle (calves) and pigs (sows and piglets).*

*During the studies, it was established that the veterinary drug "FeroDev" (solution for injection), when applied to the skin of rabbits in doses from 750,0 to 3000,0 mg/kg of body weight, does not exhibit an irritant effect, and in terms of the degree of danger it can be attributed to class IV – low-hazard substances ( $LD_{50} > 2500,0$  mg/kg of body weight).*

*The drug "FeroDev" (solution for injection) does not cause an irritating (harmful) effect on the mucous membrane of the eye of rabbits, as evidenced by the absence of eyelid edema throughout the entire observation period, vascular injection and moderate discharge only during the first day after application.*

*The results of preclinical standard studies of the iron-containing drug "FeroDev" on safety pharmacology indicate the absence of a special danger to animals when using therapeutic doses.*

*Further studies will be the next stage of preclinical tests aimed at studying the embryofetotoxicity of the drug "FeroDev" in rabbits. The studies will include the study of pathological changes or death of embryos when dextran iron penetrates the body of pregnant females.*

**Keywords:** «FeroDev», rabbits, skin, eye, irritant effect, toxicity.