УДК 619:615.33:504.064

DOI: 10.31073/vet_biotech48-06

КОЛІНЬКО І.Ю., аспірант, e-mail: ivan.kolinko@rshu.edu.ua, https://orcid.org/0009- 0007-2738-8059

ВЕЛЕСИК Т., кандидат економічних наук, доцент, tanja-excite@ukr.net, https://orcid.org/0000-0003-3201-9323

Рівненський державний гуманітарний університет

ЕКОТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІНКОМІЦИНУ ЯК ПРЕДСТАВНИКА ЛІНКОЗАМІДНИХ АНТИБІОТИКІВ У ДОВКІЛЛІ

Досліджено параметри гострої токсичності препарату «Лінкол ВП» при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим щурам. Встановлено, що LD_{50} становить 18502,98±2674,67 мг/кг маси тіла, що дозволяє віднести препарат до малонебезпечних речовин. Виявлено дозозалежний характер токсичної дії. Клінічні та патологоанатомічні дослідження підтвердили ураження травного тракту та паренхіматозних органів при високих дозах препарату. Отримані результати можуть бути використані для оцінки екологічних ризиків застосування лінкоміцину у ветеринарній практиці. Отримані результати свідчать про низьку гостру токсичність лінкоміцину, однак з урахуванням його стійкості у довкіллі необхідні подальші екотоксикологічні дослідження.

Ключові слова: *лінкоміцин, лінкозаміди, гостра токсичність, LD_{50}, екотоксикологія, ветеринарні препарати, довкілля, пробіт-аналіз, токсикометрія, біла щур.*

Вступ. Інтенсивне використання антибактеріальних препаратів у ветеринарній медицині та тваринництві зумовлює їх надходження у навколишнє середовище, що супроводжується формуванням потенційних екотоксикологічних ризиків [1]. Серед таких сполук важливе місце займають антибіотики групи лінкозамідів, зокрема лінкоміцин, який широко застосовується для лікування інфекцій бактеріальної етіології у сільськогосподарських тварин [2, 3]. Внаслідок метаболізму та екскреції значна

частина препарату або його метаболітів потрапляє у ґрунтові та водні екосистеми, де може тривалий час зберігатися та впливати на біоту [4].

Відомо, що антибіотики у довкіллі здатні порушувати мікробні біоценози, сприяти формуванню антибіотикорезистентності та чинити токсичну дію на гідробіонтів і ґрунтові організми [1, 4]. Лінкоміцин характеризується відносною стабільністю у зовнішньому середовищі та здатністю до міграції у системі «ґрунт – вода – рослини», що підвищує його екологічну небезпеку [4, 5]. Разом з тим, дані щодо його токсикологічних характеристик, зокрема показників гострої токсичності та їх інтерпретації у контексті екологічної безпеки, залишаються обмеженими.

Актуальність дослідження обумовлена необхідністю комплексної оцінки токсикологічних властивостей ветеринарних препаратів як потенційних контамінантів довкілля, що є важливим елементом забезпечення біобезпеки тваринництва та охорони навколишнього середовища [6, 7]. Отримані дані дозволять обґрунтувати ступінь небезпечності препарату, прогнозувати його вплив на екосистеми та використовувати результати при розробці регламентів безпечного застосування.

Мета роботи. Встановити параметри гострої токсичності препарату «Лінкол ВП» за умов одноразового внутрішньошлункового введення білим щурам та на основі отриманих токсикометричних показників (LD_{50}, LD_{10}, LD_{16}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100}) здійснити оцінку його потенційної екотоксикологічної небезпеки як представника лінкозамідних антибіотиків у довкіллі.

Матеріали і методи дослідження. Доклінічне вивчення ветеринарного препарату «Лінкол ВП», що містить лінкоміцину гідрохлорид і належить до групи лінкозамідних антибіотиків, проведено на базі лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ «ДЕВІЕ». Препарат призначений для застосування у свиней та птиці з метою лікування бактеріальних інфекцій, зокрема дизентерії, ензоотичної

пневмонії, мікоплазмозу, колібактеріозу та інших захворювань, спричинених чутливими до лінкоміцину мікроорганізмами.

Активною речовиною препарату є лінкоміцину гідрохлорид, який інгібує синтез білка на рівні 50S субодиниці рибосом бактерій та проявляє високу активність щодо грампозитивних мікроорганізмів і окремих грамнегативних збудників. Препарат добре всмоктується з травного каналу, рівномірно розподіляється у тканинах організму та забезпечує ефективну терапевтичну дію. Отримані результати доклінічних досліджень свідчать про доцільність застосування препарату у ветеринарній практиці як ефективного засобу для лікування інфекцій бактеріальної етіології.

Дослідження параметрів гострої токсичності препарату були проведені на нелінійних білих щурах-самцях (n=64) (3-4)-місячного віку, масою (190-200) г відповідно до рекомендацій [8], що утримувались за оптимальних умов віварію ТОВ “ДЕВІЕ” [9-11]: температура у приміщенні складала (18±2)°С, відносна вологість повітря (60 – 70) %, цикл освітлення день–ніч, упродовж експерименту, складав (10 – 14) год, а також було забезпечено 10-ти разову зміну об’єму повітря в кімнаті віварію за годину.

Для годівлі щурів використовували повнораціонний комбікорм для гризунів. Тварини мали вільний доступ до води та корму.

Перед початком досліджень кожну тварину зважували, а з препарату готували розчин на дистильованій воді. Дози препарату «Лінкол ВП», що вводили, розраховували індивідуально, відповідно до маси кожного щура, при цьому об’єм розчину препарату, що вводили внутрішньошлунково за один раз, не перевищував 2,0 $см^3$. Визначення діапазону доз для основного експерименту проводили у попередньому досліді.

З цією метою в попередньому експерименті за принципом аналогів було сформовано контрольну і три дослідні групи по 4 тварини в кожній (n=4). Препарат «Лінкол ВП» у формі розчину вводили в дозах 2500,0; 15000,0 і 30000,0 мг/кг маси тіла за абсолютною масою препарату одноразово перорально за допомогою стравохідно-шлункового зонду. Тваринам контрольної групи

вводили дистильовану воду.

Після обліку результатів попереднього досліду в основному експерименті було сформовано 7 дослідних груп, щурам яких вводили препарат Лінкол ВП у формі розчину у дозах (за абсолютною масою препарату) – 2500,0; 5000,0; 10000,0; 15000,0; 20000,0; 25000,0 і 30000,0 мг/кг маси тіла, а також контрольну групу, тваринам якої вводили дистильовану воду об'ємом 2,0 $см^3$ за аналогічним регламентом. У кожній групі було по 6 тварини (n=6).

Слід зазначити, що маніпуляції над щурами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів [12-14], що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин і дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

За клінічним станом дослідних тварин спостерігали упродовж 14 діб, відмічаючи появу та розвиток клінічних ознак отруєння, строки загибелі або відновлення до фізіологічної норми. Під час клінічного обстеження щурів звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо [15-17].

Після загибелі тварин проводили патологоанатомічний розтин. Для встановлення патологоанатомічних змін використовували макроскопічний метод досліджень [18]. Патологоанатомічний розтин виконували за наступною схемою:

– на першому етапі проводили зовнішній огляд, відмічаючи стан шерстного покриву і слизових оболонок;

– на другому – виконували розтин та огляд порожнин тіла та внутрішніх органів, таких як глотка, трахея, гортань, серце, легені, печінка, селезінка, нирки, шлунок, кишечник відмічаючи зміни кольору, консистенції, малюнку та форми органів.

За результатами загибелі вираховували показник LD_{10}, LD_{16}, LD_{50}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100} та похибку LD_{50} методом пробіт-аналізу в модифікації

В. Б. Прозоровського.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм StatPlus 7.6.5.0. Дані представляли у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням за рівнем довірчої ймовірності 95 %.

Результати досліджень та їх обговорення. У попередньому досліді щурам вводили препарат «Лінкол ВП» у дозах 2500,0; 15000,0 і 30000,0 мг/кг маси тіла. Клінічні спостереження показали, що внутрішньошлункове введення препарату щурам I дослідної групи (2500,0 мг/кг маси тіла) не викликало картини гострого отруєння: щури були рухливі, добре реагували на зовнішні подразники, активно споживали корм та воду. Загибелі щурів у цій групі не спостерігали протягом 14-добового терміну спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка загибелі щурів у попередньому досліді за визначення гострої токсичності препарату «Лінкол ВП» (n=16)

Строки загибелі щурів, через	**Групи щурів і дози, мг/кг маси тіла**			
	Контроль	Дослід		
		I (2500,0)	II (15000,0)	III (30000,0)
1-2 доби	–	–	**–**	**1**
3-4 доби	–	–	**1**	**3**
5-6 діб	–	–	**–**	**–**
7-14 діб	–	–	**–**	–
Усього загинуло	–	–	**1**	**4**

У щурів II дослідної групи (15000,0 мг/кг маси тіла) протягом першої доби після введення препарату реєстрували наростаюче пригнічення. Тварини неохоче пересувались по клітці, підгинали тазові кінцівки під живіт, важко дихали. У одного щура через 2 доби після введення спостерігали розрідження фекалій та більш виражену клініку отруєння: тварини сиділи на одному місці,

відмовлялися від корму і води; за спроби руху спостерігали порушення координації рухів. Такий стан у цієї тварини спостерігали протягом 3-х діб після введення, щур був виснаженим, а загибель тварини відбувалася на 4-ту добу експерименту. Клінічний стан у решти 3-х щурів поступово відновлювався і не відрізнявся від контрольного на (6-7) добу досліду.

У щурів ІІІ дослідної групи, яким препарат вводили в дозі 30000,0 мг/кг маси тіла, спостерігали більш виражену клінічну картину отруєння: наростаюче пригнічення реєстрували, починаючи з (5-6) години після введення, тварини відмовлялися від корму і води, повільно пересувались по клітці, підгинаючи кінцівки під живіт, реакція на зовнішні подразники була зниженою, спостерігали порушення координації рухів. Далі тварини сиділи на одному місці і майже не реагували на зовнішні подразники, відмовлялися від корму і води, була наявна діарея та прогресуюче виснаження. Протягом 3-х діб спостерігали загибель усіх тварин з групи (табл. 1).

В основному досліді щурам уводили препарат Лінкол ВП у дозах 2500,0; 5000,0; 10000,0; 15000,0; 20000,0; 25000,0 і 30000,0 мг/кг маси тіла. Під час спостереження за тваринами І і ІІ дослідних груп (2500,0 і 5000,0 мг/кг маси тіла) не спостерігали картини гострого отруєння: щури були рухливі, добре реагували на зовнішні подразники, активно споживали корм та воду. Загибелі щурів у цих групах не спостерігали протягом 14-добового терміну спостереження (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка загибелі щурів в основному досліді за визначення гострої токсичності препарату «Лінкол ВП» (n=48)

Групи щурів і дози, мг/кг маси тіла		**Строки загибелі щурів, через**				
		1-2 доби	3-4 доби	5-6 діб	7-14 діб	Усього загинуло
Контроль		–	–	–	–	–
Доси	І (2500,0)	–	–	–	–	–

	II (5000,0)	–	–	–	–	–
	III (10000,0)	–	**1**	–	–	**1**
	IV (15000,0)	–	**3**	–	–	**3**
	V (20000,0)	–	**3**	–	–	**3**
	VI (25000,0)	**1**	**3**	–	–	**4**
	VII (30000,0)	**2**	**4**	–	–	**6**

У щурів III-V дослідних груп (10000,0-20000,0 мг/кг маси тіла) протягом першої доби після введення препарату реєстрували наростаюче пригнічення. Тварини неохоче пересувались по клітці, підгинали тазові кінцівки під живіт, важко дихали. У одного щура з III і 3-х тварин з IV і V дослідної групи через 2 доби після введення спостерігали розрідження фекалій та більш виражену клініку отруєння: тварини сиділи на одному місці, відмовлялися від корму і води; за спроби руху спостерігали порушення координації рухів. Такий стан у цих тварин спостерігали протягом 3-х діб після введення, щури були виснаженими, а загибель тварини відбувалася на 4-ту добу експерименту. Клінічний стан щурів, що вижили, поступово відновлювався і не відрізнявся від контрольного на (6-7) добу досліду.

У більшої кількості щурів VI дослідної групи (25000,0 мг/кг маси тіла) спостерігали більш виражену клінічну картину отруєння, що призвело до більш ранньої (протягом (2-3) діб) загибелі 4-х щурів. Клінічний стан щурів, що вижили, поступово відновлювався і не відрізнявся від контрольного на (8-9) добу досліду.

За такої ж клінічної картини протягом (2-3)-ох діб після введення загинули всі щури з VII дослідної групи (30000,0 мг/кг маси тіла) (табл. 2).

Після загибелі щурів проводили патологоанатомічний розтин. Під час зовнішнього огляду трупів дослідних тварин встановлено, що шерсть була скуйовджена, тьмяна; спостерігали незначні витікання з ротової та носової порожнини, тоді як ділянка ануса була сильно забруднена фекаліями; відзначали блідість видимих слизових оболонок.

На розтині у щурів: реєстрували блідість слизових оболонок ротової

порожнини, трахеї, глотки та стравоходу; шлунок із залишками корму, у деяких тварин здутий, слизова набрякла; серце збільшене в об'ємі, передсердя кровонаповнені; кров частково згорнута; печінка збільшена в об'ємі, світло-коричневого кольору, дряблої консистенції; легені – з ознаками набряку; селезінка та підшлункова залоза – кровонаповнені; нирки світло коричневого кольору, незначно збільшені в об'ємі; у травному тракті встановлено катаральне та катарально-геморагічне запалення слизової оболонки.

Наступним етапом вивчення токсикологічних характеристик препарату «Лінкол ВП» було визначення показників середньолетальної дози та її стандартної похибки (LD_{50}, LD_{10}, LD_{16}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100}).

Середньолетальну дозу LD_{50} розраховували за методом пробіт-аналізу за Прозоровським В. Б. Токсикометричні параметри препарату, розраховували за методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності. Встановлено відсоток летальності, пробіти (Y), вагові коефіцієнти пробітів (Z). Для побудови графіка на осі абсцис відкладали значення доз препарату (мг/кг), а на осі ординат — значення ефекту (%).

Графічне зображення кривої, що відображає залежність «доза-ефект» для щурів представлено на рис. 1.

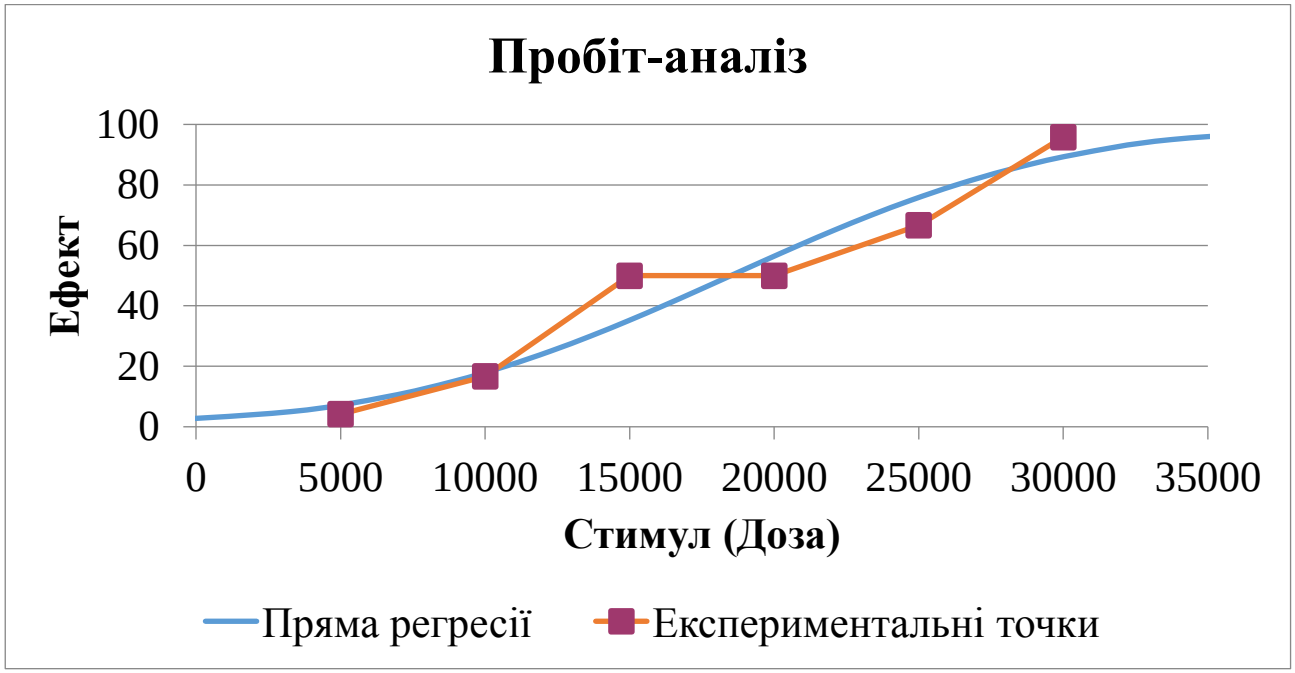

Рис. 1. Крива летальності щурів-самців за умов одноразового внутрішньошлункового введення препарату «Лінкол ВП»

Результати обчислення середньолетальної дози препарату для щурів за умов внутрішньошлункового введення наведено у табл. 3.

За результатами досліджень установили, що LD_{50} препарату «Лінкол ВП» за умов його одноразового внутрішньошлункового уведення щурам-самцям складає 18502,98±2674,67 мг/кг, LD_{10} — 6627,36 мг/кг, LD_{16} — 9237,67 мг/кг, LD_{84} — 27768,30 мг/кг, LD_{90} — 30378,61 мг/кг, LD_{100} — 32400,96 мг/кг маси тіла відповідно.

Таблиця 3

Результати обчислення летальних доз препарату «Лінкол ВП» за умов одноразового внутрішньошлункового введення щурам-самцям

Стимул (Доза)	**Відсоток (%)**	**N**	**Пробіт (Y)**	**Ваговий коефіцієнт (Z)**
2500	4,1667	6	3,2680	1,5359
5000	4,1667	6	3,2680	1,5359
10000	16,6667	6	4,0326	3,5653
15000	50,0000	6	5,0000	5,0000
20000	50,0000	6	5,0000	5,0000
25000	66,6667	6	5,4303	4,5697
30000	95,8333	6	6,7320	1,5359
Регресійна статистика				
LD_{50}	**18502,98**	**LD_{50} Стандартна похибка**		**2674,67**
LD_{10}	6627,36	*LD_{90}*	30378,61	
LD_{16}	9237,67	*LD_{84}*	27768,30	
LD_{100}	32400,96			

Отже, препарат «Лінкол ВП» за токсичністю можна віднести до VI класу токсичності – речовини відносно нешкідливі (LD_{50}>15000,0 мг/кг маси тіла), а за

ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин (LD_{50}>5000,0 мг/кг маси тіла) [8].

Отримані результати свідчать про відносно низьку гостру токсичність препарату «Лінкол ВП», що узгоджується з даними літератури щодо лінкоміцину як представника лінкозамідних антибіотиків. Зокрема, згідно з матеріалами безпеки (SDS), лінкоміцин характеризується низькою токсичністю для теплокровних організмів за умов перорального надходження, що підтверджує отримані значення LD_{50} [2, 3]. Водночас встановлений дозозалежний характер токсичної дії препарату відповідає загальним закономірностям токсикологічної оцінки лікарських засобів і свідчить про наявність порогових концентрацій, при перевищенні яких відбувається розвиток виражених клінічних проявів інтоксикації.

Порівнюючи отримані результати з даними інших досліджень, слід зазначити, що поведінка лінкоміцину у довкіллі визначається його фізико-хімічними властивостями, зокрема розчинністю у воді та здатністю до адсорбції у ґрунтах. За даними Li et al. (2019), лінкоміцин може тривалий час зберігатися у ґрунтових екосистемах, проявляючи токсичний вплив на мікроорганізми та інші компоненти біоти [4]. Це має важливе значення у контексті інтерпретації отриманих токсикометричних показників, оскільки навіть відносно низька гостра токсичність для теплокровних організмів не виключає негативного впливу на інші ланки екосистем.

Крім того, встановлено, що антибіотики, які надходять у довкілля разом із продуктами життєдіяльності тварин, можуть сприяти порушенню мікробних біоценозів і формуванню антибіотикорезистентності. За даними Sarmah et al. (2006), ветеринарні антибіотики здатні накопичуватися у ґрунті та воді, що призводить до довготривалого впливу на мікроорганізми та екологічні процеси [1].

Таким чином, отримані результати доповнюють сучасні уявлення про екотоксикологічні властивості лінкоміцину та підкреслюють необхідність

оцінки його впливу не лише на теплокровні організми, а й на інші компоненти екосистем.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У результаті проведених досліджень встановлено параметри гострої токсичності препарату «Лінкол ВП» за умов одноразового внутрішньошлункового введення білим щурам. Визначено, що середньолетальна доза (LD_{50}) становить 18502,98±2674,67 мг/кг маси тіла, що дозволяє віднести препарат до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) та IV класу небезпечності (малонебезпечні речовини). Отримані токсикометричні показники (LD_{10}, LD_{16}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100}) свідчать про дозозалежний характер токсичної дії препарату та дозволяють оцінити його потенційну небезпеку при потраплянні у довкілля.

Клінічні спостереження та патологоанатомічні дослідження підтвердили, що за високих доз препарат викликає порушення з боку центральної нервової системи, травного тракту та паренхіматозних органів, що проявляється пригніченням, порушенням координації рухів, діареєю та морфологічними змінами печінки, нирок і легень. Разом з тим, відсутність летальності при низьких дозах та відновлення клінічного стану у вижившіх тварин свідчать про відносно низьку гостру токсичність препарату.

З урахуванням отриманих результатів можна зробити висновок, що лінкоміцин як представник лінкозамідних антибіотиків за показниками гострої токсичності не становить значної небезпеки для теплокровних організмів. Проте його стабільність у довкіллі, здатність до міграції та потенційний вплив на мікробіоценози обумовлюють необхідність комплексної оцінки його екотоксикологічних властивостей.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні хронічної токсичності лінкоміцину, його впливу на водні та ґрунтові екосистеми, зокрема на мікроорганізми, безхребетних та рослини. Доцільним є також дослідження процесів деградації препарату у природних умовах, оцінка ризику формування

антибіотикорезистентності та розробка підходів до мінімізації надходження залишків препарату у навколишнє середовище.

ECOTOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LINCOMYCIN AS A REPRESENTATIVE OF LINCOZAMIDE ANTIBIOTICS IN THE ENVIRONMENT / *Velesyk T., Kolinko I.Yu.*

Introduction. *The relevance of the study is due to the need for a comprehensive assessment of the toxicological properties of veterinary drugs as potential environmental contaminants. Among such compounds, antibiotics of the lincosamide group, in particular lincomycin, occupy an important place. The results obtained allow us to substantiate the degree of danger of the drug and predict its impact on ecosystems.*

Purpose of the work. *To establish the parameters of acute toxicity of the drug "Lincol VP" under the conditions of a single intragastric administration to white rats and, based on the obtained toxicometric indicators (LD_{50}, LD_{10}, LD_{16}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100}) to assess its potential ecotoxicological hazard as a representative of lincosamide antibiotics in the environment.*

Materials and methods of the study. *Preclinical study of the drug "Lincol VP" (lincomycin hydrochloride) was conducted at the laboratory of LLC "DEVIE" using non-linear white male rats (n = 64) aged 3–4 months and weighing 190–200 g, which were kept under standard vivarium conditions. The drug was administered intragastrically in the form of an aqueous solution at doses of 2500.0–30000.0 mg/kg of body weight with the formation of control and experimental groups, with the doses determined in a preliminary experiment and mainly specified. Observation of the animals was carried out for 14 days with subsequent pathological examination, and toxicometric indicators (LD_{50} and others) were determined by the method of probit analysis using variational statistics.*

Results of research and discussion. *It was established that the administration of the drug «Lincol VP» at a dose of 2500.0 mg/kg of body weight did not cause signs of acute toxicity and death of animals during the observation period. When the dose was increased to 15000.0 mg/kg, depression, impaired coordination of movements and*

isolated cases of death were observed. At a dose of 30000.0 mg/kg, the drug caused a pronounced clinical picture of intoxication with a mortality of 100% during the first three days.

The main experiment established the dose-dependent nature of the toxic effect of the drug. In the groups of animals receiving 2500,0 and 5000,0 mg/kg, no signs of intoxication were detected, and there was no mortality. When 10000,0–20000,0 mg/kg was administered, depression, diarrhea and partial death of animals were recorded. In groups with doses of 25000.0 and 30000.0 mg/kg, severe intoxication with high mortality was observed within 2–4 days.

According to the results of probit analysis, it was established that the median lethal dose (LD_{50}) of the drug is 18502.98±2674.67 mg/kg of body weight. The obtained data indicate a clear dependence of the effect on the dose and allow the drug to be classified as low-hazard substances.

Conclusions and prospects for further research:

1. It was established that the median lethal dose (LD_{50}) of the drug "Lincol VP" is 18502.98±2674.67 mg/kg of body weight, which allows it to be attributed to the VI toxicity class (relatively harmless substances) and IV hazard class (low-hazard substances).

2. The dose-dependent nature of the toxic effect of the drug was revealed, which in high doses causes a violation of the functional state of the body and damage to internal organs.

3. The results obtained indicate low acute toxicity of lincomycin, however, taking into account its stability in the environment, further ecotoxicological studies are necessary.

Further studies should be directed to studying the chronic toxicity of lincomycin, its impact on soil and aquatic ecosystems, as well as assessing the risk of antibiotic resistance formation in the environment.

REFERENCES

1. Sarmah, A.K., Meyer, M.T., & Boxall, A.B.A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics in the environment. *Chemosphere*, 65, 725–759.

2. Central Drug House (P) Ltd. (n.d.). *Lincomycin hydrochloride. Material Safety Data Sheet (MSDS)*. New Delhi, India. CAS No. 7179-49-9. Prepared in accordance with Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH).

3. X-GEN Pharmaceuticals, Inc. (2016). *Lincomycin hydrochloride injection, USP. Safety Data Sheet (SDS)*. Big Flats, NY, USA. CAS No. 859-18-7.

4. Li, P., Wu, Y., Wang, Y., Qiu, J., & Li, Y. (2019). Soil behaviour of the veterinary drugs lincomycin, monensin, and roxarsone and their toxicity on environmental organisms. *Molecules*, 24(24), 4465. https://doi.org/10.3390/molecules24244465.

5. Puzik V.K., Voloshchenko V.V., & Kryshtop Ye.A. ta in. (2016). Ekolohichna toksykolohiia: navch. posibnyk. [*Environmental Toxicology: Textbook*]. Kh.: KhNAU, 349 s.

6. Sachuk R.M., Velesyk T.A., Lohvynenko I.P., Lyko S.M., & Martyniuk V.O. (2024). Osnovy ekolohichnoi toksykolohii: navch. posibnyk dlia zdobuvachiv vyshchoi osvity z haluzi znan 101 «Ekolohiia». [Fundamentals of Environmental Toxicology: a textbook for higher education students in the field of knowledge 101 "Ecology"]. Rivne: RDHU, 138 s.

7. Sachuk R.M., Hutyi B.V., Velesyk T.A., Katsaraba O.A., Mazur I.Ia., & Barylo B.S. (2024). Klinichna efektyvnist zastosuvannia preparatu “Ferodev” pry profilaktytsi ta terapii zalizodyfitsytnoi anemii u svynei. [Clinical efficacy of the drug “Ferodev” in the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pigs]. *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn*. Lviv, 25(2). S. 138-146. doi: 10.36359/scivp.2024-25-2.17.

8. Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]. Lviv: Triada plius (in Ukrainian).

9. Voroniak V. V., Chornyi M. V., Mylostyvyi R. V. (2023). Veterynarna hihiiena i sanitariia : praktykum. [*Veterinary hygiene and sanitation: practice*]. Lviv : FOP Korpan B. I., 284 s.

10. Zapadniuk Y. V. (1983). Laboratornye zhyvotnye. Razvedenye, soderzhanye, yspolzovanye v eksperymente. [*Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment*]. K.: Vyshcha shkola. 383 s.

11. Karkyshchenko N. N., Hrachev S. V. (2010). Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym y alternatyvnym modeliam v byomedytsynskykh yssledovanyiakh. [*Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research*]. M.: Profyl – 2S. 358 s.

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

13. Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia».

14. 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. Offical Journal of the European Communities L 358. 1986. P. 1-29.

15. Vlizlo V.V., Fedoruk R.S., & Ratych I.B. ta in. (2012). Laboratorni metody doslidzhennia u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarnii medytsyni: dovidnyk. [*Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a reference book*]. Lviv. Spolom. 764 [in Ukrainian].

16. Kotsiumbas I.Ya., Kotsiumbas H.I., & Holubii Ye.M. ta in. (2009). Kompleksna otsinka vplyvu veterynarnykh preparativ na morfofunktsionalnyi stan imunnoi systemy. [*Comprehensive assessment of the impact of veterinary drugs on the morphofunctional state of the immune system]*. Metodychni rekomendatsii. Lviv. 63 [in Ukrainian].

17. Kotsiumbas I.Ya, Kosenko Yu.M., Stetsko T.I., & Muzyka V.P. ta in. (2021). Kerivnytstvo shchodo provedennia klinichnykh doslidzhen veterynarnykh preparativ

na tsilovykh vydakh tvaryn. [*Guidelines for conducting clinical trials of veterinary drugs on target animal species]*. Rozrobnyk: Derzhavnyi naukovo-doslidnyi kontrolnyi instytut veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok. Pereklad i naukovo-tekhnichne redahuvannia. Lviv. 37 [in Ukrainian].

18. Borysevych B.V., Lisova V.V., Chumakov K.A. (2020). Patolohichna anatomiia tvaryn. Chastyna 1 : Pidruchnyk. [Pathological anatomy of animals. Part 1: Textbook]. Kyiv: Ahrar Media Hrup, 418 s.