

Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.
Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.
Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11933
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619.615:636.5

Morphofunctional evaluation of laboratory animals' organism for studying the toxicity parameters of a combined antibacterial drug

M. Zhyla¹✉, O. Pyatnychko², Yu. Stronskyi¹, N. Shkodyak², M. Shkil¹, N. Lisova², O. Sobodosh²,
I. Patareha², O. Poklad¹

¹Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

²State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Product and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Article info

Received 21.07.2025

Received in revised form

25.08.2025

Accepted 26.08.2025

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-706-96-11
E-mail: zhyla-m@ukr.net

State Scientific-Research Control
Institute of Veterinary Medicinal
Products and Feed Additives,
Donetska Str., 11, Lviv,
79019, Ukraine.

Zhyla, M., Pyatnychko, O., Stronskyi, Yu., Shkodyak, N., Shkil, M., Lisova, N., Sobodosh, O., Patareha, I., & Poklad, O. (2025). Morphofunctional evaluation of laboratory animals' organism for studying the toxicity parameters of a combined antibacterial drug. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 27(119), 236–246. doi: 10.32718/nvlvet11933

The article presents the results of studying the acute and subacute toxicity parameters of the new combined two-component antimicrobial veterinary drug “Riketron H” (solution for injection). The first component is sulfadimidine sodium, the second is trimethoprim. After intramuscular administration of the drug “Riketron H” to white mice at a dose of 1000 mg/kg, the death of one animal was recorded with an average time of death of 24–48 hours, which in percentage terms was 16.6 %. Administration of the drug at doses of 2500 mg/kg and 5000 mg/kg (including repeated administration to twice the number of rats) caused the death of 100 % of the animals within 5–8 hours. At the same time, the use of the drug in the above doses led to a gradual increase in rats' refusal of food and water, inhibition of activity and lack of reaction to external stimuli. The lowest dose tested in the extended experiment, which didn't cause the death of white rats, was 500 mg/kg (DL₀), and the highest dose tested, at which 100 % of the animals died, was 2500 mg/kg (DL₁₀₀). Intermediate doses were set at intervals of 500 mg/kg and resulted in the death of animals: 1000 mg/kg – 1 out of 6 animals on average within 24–48 hours (16.6 %); 1500 mg/kg – 2 out of 6 animals within 10–12 hours (33.3 %); 2000 mg/kg – 5 out of 6 animals within 5–8 hours (83.3 %). LD₅₀ of the combined antibacterial drug “Riketron H”, when administered intramuscularly to white rats, was 1583 mg/kg body weight. When the drug “Riketron H” was administered to white rats for 10 days at a therapeutic dose (0,03 ml per animal – group I) and a fivefold dose (0,15 ml per animal – group II), no animal deaths were observed. A significant decrease in hemoglobin concentration in the blood of animals of the I and II experimental groups by 4.8 % and 7.6 %, respectively, and in the number of leukocytes by 42.3 % and 31.0 %, respectively, was detected, as well as an increase in the number of platelets in the blood of rats of group I by 15.1 %, and in rats of group II – by 30.8 %, compared with the indicators in animals of the control group. In biochemical studies of rats' blood serum of groups I and II, a significant increase in urea content by 41.3 % and 37.3 %, respectively, an increase in AST activity by 23.4 % and 80.4 %, respectively, compared with animals of the control group were noted. A tendency to increase ALT activity and creatinine content in the blood serum of animals of the II experimental group was also established. The macroscopic and microscopic structure of internal organs in all studied groups of rats was preserved. When analyzing the mass coefficients of internal organs, no significant differences were found between the indicators of the experimental and control groups. In rats of group II, which received a fivefold therapeutic dose of the drug for 10 days, focal changes of a dystrophic-necrotic nature were histologically established, namely, protein dystrophy of the liver, kidneys, myocardium, signs of perivascular and pericellular edema in the brain.

Key words: preclinical studies, toxicity, white rats, white mice, hematological and biochemical parameters, pathomorphological studies, “Riketron N”.

Морфофункціональна оцінка організму лабораторних тварин за вивчення параметрів токсичності комбінованого антибактеріального препарату

М. І. Жила^{1✉}, О. М. П'ятничко², Ю. С. Стронський¹, Н. В. Шкодяк², М. І. Шкіль¹, Н. Е. Лісова²,
О. Й. Собоโดш², І. П. Патерега², О. Є. Поклад¹

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна

У статті наведено результати вивчення параметрів гострої та підгострої токсичності нового комбінованого двокомпонентного (сульфадимідин натрію і триметоприм) протимікробного ветеринарного препарату "Рікетрон Н" (розчин для ін'єкцій). При внутрішньому язовому введенні білим мишам препарату "Рікетрон Н" у дозі 1000 мг/кг було зафіксовано загибель однієї тварини при середньому часі загибелі 24–48 годин, що у відсотковому відношенні становило 16,6 %. Введення препарату в дозах 2500 мг/кг та 5000 мг/кг (включаючи повторне введення подвійної кількості щурів) спричинило загибель 100 % кількості тварин за 5–8 годин. При цьому, застосування препарату в наведених дозах призвело до поступового наростання відмови щурів від корму та води, пригнічення активності та відсутності реакції на зовнішні подразники. Найменша досліджувана доза за розгорнутого дослідю, яка не викликала загибелі білих щурів, становила 500 мг/кг (DL_0), а найбільша досліджувана доза, за якої загинуло 100% тварин – 2500 мг/кг (DL_{100}). Проміжні дози встановлювались з інтервалом 500 мг/кг та призводили до загибелі: 1000 мг/кг – 1 з 6 особин в середньому за 24–48 годин (16,6 %); 1500 мг/кг – 2 із 6 особин за 10–12 годин (33,3 %); 2000 мг/кг – 5 з 6 особин за 5–8 годин (83,3 %). LD_{50} комбінованого антибактеріального препарату "Рікетрон Н" при внутрішньому язовому введенні білим щурам становила 1583 мг/кг маси тіла. При введенні препарату "Рікетрон Н" білим щурам впродовж 10 днів у терапевтичній дозі (0,03 мл на тварину – I група) та п'ятикратній дозі (0,15 мл на тварину – II група) загибелі тварин не спостерігали. Виявлено вірогідне зменшення концентрації гемоглобіну у крові тварин I та II дослідних груп на 4,8 % та 7,6 %, відповідно, та кількості лейкоцитів на 42,3 % та 31,0 %, відповідно, збільшення кількості тромбоцитів у крові у щурів I групи на 15,1 %, а у щурів II групи – на 30,8 %, у порівнянні з показниками у тварин контрольної групи. При біохімічному дослідженні сироватки крові щурів I та II групи відзначали вірогідне збільшення вмісту сечовини на 41,3 % та 37,3 %, відповідно, підвищення активності АсАТ на 23,4 % і 80,4 %, відповідно, у порівнянні з тваринами контрольної групи. Також встановлена тенденція до підвищення активності АлАТ та вмісту креатиніну у сироватці крові тварин II дослідної групи. Макроскопічна та мікроскопічна структура внутрішніх органів у всіх досліджуваних груп щурів збережена. Під час аналізу коефіцієнтів маси внутрішніх органів істотних відмінностей між показниками дослідних та контрольної групи не було виявлено. У щурів II групи, які отримували п'ятикратну терапевтичну дозу препарату впродовж 10 днів, гістологічно встановлено вогницеві зміни дистрофічно-некротичного характеру, а саме білкову дистрофію печінки, нирок, міокарду, ознаки периваскулярного та перичелюлярного набряків у головному мозку.

Ключові слова: доклінічні випробування, токсичність, білі щури, білі миші, гематологічні, біохімічні показники, патоморфологічні дослідження, "Рікетрон Н".

Вступ

Розробка та виробництво якісних лікарських засобів потребує інноваційних підходів, посиленого співробітництва між фармацевтичною промисловістю та науково-дослідними установами. Найважливішою передумовою для розробки ефективних і безпечних лікарських засобів є створення ефективної системи доклінічних випробувань, які відповідають міжнародним стандартам. Доклінічні дослідження спрямовані на отримання інформації про безпеку та ефективність препарату перед початком тестування на цільових тваринах. Дані про дозування та рівень токсичності, які при цьому отримують, необхідні для визначення доцільності та безпечності подальших клінічних досліджень (Kotsiumbas et al., 2021). Забезпечення якості та достовірності отриманих результатів досліджень базується на виконанні системи правил Належної лабораторної практики – GLP (Stefanov, 2001; Kotsiumbas et al., 2006; Becker et al., 2009; Abonyi, 2014; Honek, 2017; Srinivasan et al., 2021).

Враховуючи постійно зростаючу резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, дослідження комбінованих антибактеріальних препаратів є досить актуальним на сьогоднішній день. Як відомо, взаємодія антимікробних препаратів щодо мікроорганізмів за умови їх одночасного застосування може проявлятися

у вигляді антагонізму, адитивної дії (сумація) і синергізму. Комбіновані антибактеріальні препарати за рахунок синергічної дії мають потенціал до зниження ймовірності розвитку стійкості у бактерій, що забезпечує більш виражений терапевтичний ефект (Stetsko, 2008; Aminov, 2009)

Добре відомий синергічний ефект від поєднання сульфонамідів і триметоприму. Сульфонаміди в невеликих концентраціях затримують ріст і розвиток бактерій, тобто діють бактеріостатично. Вони гальмують синтез фолієвої кислоти в бактеріальних клітинах; вони конкурують з параамінобензойною кислотою щодо включення в молекулу фолієвої кислоти, необхідної для синтезу ДНК, тим самим, сульфаніламіді запобігають розмноженню бактеріальної клітини. Під дією сульфонамідів у мікробній клітині порушується синтез метіоніну, пуринових і піримідинових основ, що в свою чергу призводить до порушення синтезу нуклеїнових кислот і нуклеопротейдів (Stetsko et al., 2018).

Триметоприм є бактеріостатичним антибіотиком, що відноситься до класу хіміотерапевтичних агентів, відомий як інгібітори дигідрофолатредуктази. Триметоприм активний щодо грамнегативних (кишкова паличка, протей, клебсієла) і деяких грампозитивних мікроорганізмів, діє бактеріостатично. Механізм дії пов'язаний з пригніченням ферменту дигідрофолат-

редуктази в процесі синтезу тетрагідрофолієвої кислоти, яка є важливим попередником у синтезі тимідину, і втручання у цей процес спричиняє інгібування бактеріального синтезу ДНК. Тому, одночасне використання сульфаніламідів з триметопримом призводить до повної блокади біосинтезу фолієвої кислоти на двох стадіях і спричиняє порушення синтезу нуклеїнових кислот. Утворюється дефіцит пуринів і тиміну, що призводить до загибелі мікроорганізмів. Поєднання сульфаніаміду і триметоприму в препараті надає йому бактерицидний характер дії (Khmelnyskyi & Dukhnytskyi, 2017).

Одним із таких нових ветеринарних комбінованих (сульфадимідин натрію і триметоприм) протимікробних препаратів для лікування захворювань органів дихання, травного каналу, сечостатевої системи, шкіри та копит у різних видів тварин є “Рікетрон Н” (розчин для ін’єкцій), виробництва LIVISTO S.A. de C.V. (Іспанія). Механізм дії препарату “Рікетрон Н” полягає у подвійному блокуванні біосинтезу фолієвої кислоти – ключової сполуки, яка є необхідною для формування нуклеїнових кислот у бактеріальній клітині і, відповідно, синтезу бактеріального білка та подальших процесів росту, поділу та токсиноутворення мікроорганізмів. Перший компонент – сульфадимідин натрію – структурно подібний до параамінбензойної кислоти (ПАБК) і конкурує з нею за включення в синтез фолієвої кислоти. Оскільки сульфаніамід не здатний замінити функцію ПАБК, процес порушується. Проте бактерії мають достатній запас ПАБК, тому дія сульфаніламідних препаратів є бактериостатичною – пригнічує ріст та активність бактерій, але не їх загибель. Другий компонент – триметоприм – блокує наступний етап: фермент дигідрофолатредуктазу, який відповідає за перетворення дигідрофолієвої кислоти в активну тетрагідрофолієву. Без цієї форми неможливий синтез пуринів та ДНК. Комбінація обох речовин забезпечує сильніший ефект – подвійне блокування ключового метаболічного шляху призводить до бактерицидної дії, на відміну від лише бактериостатичного ефекту кожного компонента окремо.

Мета дослідження

Метою роботи було вивчення загальнотоксичної дії нового комбінованого протимікробного препарату “Рікетрон Н” (розчин для ін’єкцій), виробництва LIVISTO S.A. de C.V. (Іспанія) за гострого та підгострого дослідів.

Матеріал і методи досліджень

Робота виконувалась на базі Науково-дослідного відділу фармакології, токсикології та клініко-біологічних досліджень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, а також на кафедрі нормальної та патологічної морфології та судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

Дослідження гострої токсичності передбачало визначення ступеня токсичності та орієнтовних доз для проведення подальшого підгострого дослідів. Вивчення підгострої токсичності полягало у визначенні морфологічних, біохімічних показників крові білих щурів, коефіцієнтів внутрішніх органів та їх мікроскопічної структури за введення терапевтичної та п’ятикратної терапевтичної дози, у порівнянні з даними, отриманими від контрольної групи.

Доклінічні дослідження ветеринарного препарату “Рікетрон Н” проводились на лабораторних тваринах: білих мишах, 2–3-місячного віку, живою масою 20–25 г і білих щурах, 2–3-місячного віку, живою масою 180–200 г, з яких були сформовані контрольні та дослідні групи, відповідно до методики проведених досліджень.

Склад досліджуваного препарату “Рікетрон Н (розчин для ін’єкцій)” – 1 мл містить діючі речовини: сульфадимідин натрію – 215,8 мг (що еквівалентно 200 мг сульфадимідину); триметоприм – 40,0 мг. Такий склад лікарського засобу обумовлює виражену бактерицидну дію, що дозволяє застосовувати його для лікування захворювань дихальної, травної, сечостатевої систем, шкіри та копит у різних видів тварин, які спричинені збудниками, чутливими до сульфадимідину та триметоприму.

Доклінічні дослідження передбачали визначення загальнотоксичної дії лікарського препарату “Рікетрон Н”, що включало вивчення гострої та підгострої токсичності.

При визначенні параметрів гострої токсичності на попередньому етапі було взято дози 1000, 2500 та 5000 мг/кг маси тіла тварини, на кожну з яких було сформовано дослідну групу з 6 білих мишей віком 2-3 місяці масою 20–25 г. При цьому дозу 5000 мг/кг маси тіла тварини було введено подвійній (12) кількості лабораторних тварин. Препарат “Рікетрон Н” вводили внутрішньом’язово одноразово, після чого впродовж 14 діб за тваринами проводилось спостереження, під час якого фіксувались фізичний стан, поведінка тварин, зміни стану шерсті та видимих слизових оболонок, споживання корму та води, частота та ритм дихання, час виникнення, характер, перебіг та важкість інтоксикації, час загибелі тварин або настання одужання.

Після отримання попередньої інформації про діапазон близьких до середньосмертельних зон було проведено розгорнутий дослід, в якому випробовували 5 різних доз досліджуваного препарату з інтервалом 500 мг/кг маси тіла за умови, що крайньою нижньою межею була DL_0 (доза препарату, яка не викликає загибель узятих у дослід тварин), а крайньою верхньою – DL_{100} (найменша кількість речовини, яка викликає 100 % загибель піддослідних тварин). Для дослідження кожної з доз було сформовано групу тварин, в яку входило 6 білих щурів, 2–3-місячного віку, живою масою 180–200 г (всього 5 дослідних груп). Після введення препарату фіксувались зміни загального стану та час настання загибелі лабораторних тварин. Отримані величини реєструвались у робочій таблиці та використовувались для визначення DL_{50} , яка обчислювалась за методом Г. Кербера

(Stefanov, 2001; Kotsiumbas et al., 2006; Erhirie et al., 2018; Varkholiak et al., 2025; Vus et al., 2025).

У визначенні підгострої токсичності було використано 18 білих щурів, 2–3-місячного віку, живою масою 180–200 г, з яких сформували одну контрольну та дві дослідні групи тварин, по 6 щурів в кожній. Препарат “Рікетрон Н” вводили щурам внутрішньом’язово впродовж 10 діб. Тваринам з I дослідної групи препарат задавали у терапевтичній дозі – 0,03 мл на тварину; тваринам з II дослідної групи – у п’ятикратній терапевтичній дозі – 0,15 мл на тварину; тварини з контрольної групи препарату не отримували – їм вводилась вода для ін’єкцій.

На наступну добу після останнього введення препарату тварин з кожної групи піддавали декапітації, застосовуючи легкий наркоз, відбирали кров для подальшого дослідження гематологічних і біохімічних показників, проводили патологоанатомічний розтин і визначення коефіцієнтів мас внутрішніх органів, а також відбирали зразки внутрішніх органів та тканин для гістологічного дослідження. Для визначення морфологічних показників крові використовували стабілізовану ЕДТА кров, а для біохімічних досліджень – сироватку крові (СК), яку отримували шляхом відбирання крові у пробірки з активатором згортання з наступним центрифугуванням при 3000 об./хв. впродовж 15–20 хвилин. Гематологічні дослідження проводились з використанням автоматичного аналізатора Mythic-18, за допомогою якого визначали: кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит, кількість лейкоцитів, MCV (середній об’єм еритроцитів), MCH (середній гемоглобін еритроцитів), MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті), тромбоцитів, лейкоформулу. За допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 з використанням стандартних наборів фірми Human у сироватці крові визначили вміст загального білка, креатиніну, сечовини, активність ферментів АлАТ (аланінамінот-

рансферази), АсАТ (аспартатамінотрансферази) та ЛФ (лужної фосфатази) (Kotsiumbas et al., 2006; Vlizlo et al., 2012; Sachuk et al., 2025).

Відібраний матеріал для гістологічного дослідження фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з подальшим зневодненням та заливкою в парафін. На санному мікротомі MC-2 виготовляли гістозрізи, які фарбували гематоксиліном та еозинном. Мікроскопія проводилась за допомогою мікроскопа OLYMPUS CX-41 та фотокамери OLYMPUS C-5050 (Pototskyi, 2001; Horalskyi, 2015).

Отримані результати обробляли статистично. В усіх досліджуваних показниках вираховували середньоарифметичну величину (M), середню помилку середньоарифметичної величини (m) константним методом, і критерій достовірності (p). Статистично-достовірним результатом виступала різниця між величинами, за якої рівень імовірності різниці (p) дорівнював не більше 0,05, що є стандартним підходом у лабораторних дослідженнях (Chuang-Stein, 1998; Kotsiumbas et al., 2006).

Результати та їх обговорення

При внутрішньом’язовому введенні білим мишам препарату “Рікетрон Н” у дозі 1000 мг/кг було зафіксовано загибель 1 тварини при середньому часі загибелі 24–48 годин, що у відсотковому відношенні становить 16,6 %. Введення препарату в дозах 2500 мг/кг та 5000 мг/кг (включаючи повторне введення подвійної кількості мишей) спричинило загибель 100 % кількості тварин за 5–8 годин. При цьому, застосування препарату в наведених дозах призвело до поступового наростання відмови від корму та води, пригнічення активності та відсутності реакції на зовнішні подразники. Результати досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники токсичності препарату “Рікетрон Н” для білих мишей

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
6	1000	1	16,6	24–48 год
6	2500	6	100	5–8 год
6	5000	6	100	5–8 год
12	5000	12	100	5–8 год

Таблиця 2

Середньосмертельні дози препарату “Рікетрон Н” для білих щурів за внутрішньом’язового введення

Доза препарату, мг/кг	500	1000	1500	2000	2500
Вижило	6	5	4	1	0
Загинуло	0	1	2	5	6
z	0,5	1,5	3,5	5,5	
d	500	500	500	500	
z·d	250	750	1750	2750	

Найменша досліджувана доза за розгорнутого дослідження, яка не викликала загибелі білих щурів, становила 500 мг/кг (DL₀), а найбільша досліджувана доза, за

якої загинуло 100 % тварин – 2500 мг/кг (DL₁₀₀). Проміжні дози встановлювались з інтервалом 500 мг/кг та приводили до загибелі: 1000 мг/кг – 1 з 6 особин у

середньому за 24–48 годин (16,6 %); 1500 мг/кг – 2 із 6 особин за 10–12 годин (33,3 %); 2000 мг/кг – 5 з 6 особин за 5–8 годин (83,3 %).

Обробку отриманих в розгорнутому досліді показників для подальшого визначення DL_{50} проводили за допомогою методу Г. Кербера. Результати досліджень представлені в таблиці 2.

LD_{50} розраховували за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum (z \cdot d) / m, \text{ де:}$$

LD_{100} – доза, від якої загинули всі тварини;

\sum - символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу.

Згідно з формулою, LD_{50} препарату “Рікетрон Н” дорівнює:

$$LD_{50} = 2500 - 5500 : 6 = 2500 - 917 = 1583 \text{ мг/кг}$$

Отже, на основі отриманих у розгорнутому досліді показників розрахунковим способом за методом Г. Кербера, було встановлено, що DL_{50} препарату “Рікетрон Н” для білих щурів становить 1583 мг/кг маси тіла.

Дослідження підгострої токсичності препарату “Рікетрон Н” передбачало внутрішньом’язове застосування щурам комбінованого антибактеріального препарату “Рікетрон Н” впродовж 10 діб у терапевтичній дозі (0,03 мл на тварину – I група) та п’ятикратній терапевтичній дозі (0,15 мл на тварину – II група). Дане дозування препарату добре переносилося дослідними тваринами, не викликало загибелі. За час проведення досліді суттєвих змін у поведінці, ознак інтоксикації чи загибелі дослідних тварин не фіксували. Тварини контрольної та дослідних груп залишались активними, зі збереженими апетитом та спрагою, зменшення маси тіла не виявили. Будь-які функціональні порушення травної, серцево-судинної, дихальної та інших систем організму відсутні. Температура та частота дихальних рухів залишались у межах фізіологічних значень.

На 11-ту добу дослідження було проведено евтаназію тварин усіх груп з подальшим патологоанатомічним розтином щурів кожної групи з метою оцінки макроскопічного та мікроскопічного стану внутрішніх органів та вивчення характеру змін при застосу-

ванні досліджуваного препарату.

При зовнішньому огляді відмічалась задовільна вгодваність тварин усіх досліджуваних груп. Шерстний покрив був чистий, густий, блискучий, білого кольору, волос добре утримувався у волосяних цибулинах. Шкіра блідо-рожевого кольору, еластична, без видимих зовнішніх пошкоджень. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, гладенькі, блискучі, без нашарувань. Очі ясні, вологі, дещо западають, виділення з очної щілини відсутні. Крила носа блідо-рожевого кольору, гладенькі, вологі, без виділень, нашарувань чи видимих пошкоджень. Ротова щілина закрита, шерсть навколо рота чиста. Анальний отвір щільно закритий, ділянка навколо не забруднена. Скелетні м’язи добре розвинені, рівномірно рожево-червоного кольору, еластичної консистенції; на розрізі структура волокниста, блискуча. Конфігурація кісток правильна, вони цілісні, міцні; хребет без викривлень.

У тварин I дослідної групи змін макроскопічної будови внутрішніх органів не виявлено. У тварин II дослідної групи спостерігались зміни макроскопічної будови окремих внутрішніх органів. У деяких особин відмічали незначне збільшення печінки. При цьому її капсула напружена, поверхня органу гладка, краї дещо заокруглені. Консистенція печінки дещо в’яла, вона неоднорідно забарвлена, наявні ділянки сіро-коричневого кольору. На розрізі відмічали зглаженість часточкового малюнку. Нирки у окремих щурів II дослідної групи дещо збільшені, бобовидної форми мають неоднорідно забарвлені ділянки з сіруватим чи жовтуватим відтінком. Капсула напружена, легко відокремлюється. Консистенція незначно в’яла; межі між кірковою та мозковою речовиною виражені менш чітко. Макроскопічна структура решти органів у тварин II дослідної групи без видимих змін.

Після проведення патологоанатомічного розтину проводили зважування внутрішніх органів тварин контрольної та дослідних груп і визначення коефіцієнтів їхніх мас. Аналіз отриманих показників встановив, що вірогідні зміни коефіцієнтів маси печінки, селезінки, серця, легень та нирок, порівнюючи з контролем, відсутні. Проте, відмічали тенденцію до збільшення коефіцієнтів нирок у щурів дослідних груп, порівняно з контрольною. Результати досліджень представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів за вивчення підгострої токсичності препарату “Рікетрон Н”, ($M \pm m$, $n = 6$)

Внутрішні органи	Групи тварин		
	контрольна	I група	II група
Печінка	30,0 ± 0,9	28,0 ± 0,6	31,3 ± 0,3
Селезінка	4,4 ± 0,2	3,8 ± 0,1	4,4 ± 0,3
Серце	3,6 ± 0,2	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,2
Легені	10,1 ± 1,1	10,5 ± 0,9	11,1 ± 1,5
Нирка права	3,8 ± 0,2	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,2
Нирка ліва	3,6 ± 0,1	3,8 ± 0,2	4,2 ± 0,1
Маса тварини, г	248,0 ± 4,3	236,0 ± 4,9	240,0 ± 5,1

За результатами гематологічних досліджень при застосуванні препарату “Рікетрон Н”, у порівнянні з

контрольною групою, було виявлено вірогідне зменшення концентрації гемоглобіну у крові тварин I та II

дослідних груп на 4,8 % та 7,6 % ($P < 0,05$), відповідно, та кількості лейкоцитів на 42,3 % ($P < 0,001$) та 31,0 % ($P < 0,05$), відповідно. Водночас відзначали збільшення кількості тромбоцитів у крові щурів I групи на 15,1 %, а у тварин II групи – на 30,8 % ($P < 0,05$), порівняно з контрольною групою щурів. Інших суттєвих відмінностей морфологічних показників між контрольною та дослідними групами не було зафіксовано. Результати досліджень представлені в таблиці 4.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові характеризувались дозозалежними змінами окре-

мих показників. Так, відзначали достовірне збільшення вмісту сечовини у щурів I та II групи на 41,3 % ($P < 0,05$), та 37,3 % ($P < 0,05$), відповідно, а також підвищення активності АсАТ у щурів I групи на 23,4 % ($P < 0,05$), а у щурів II групи – на 80,4 % ($P < 0,001$), у порівнянні з показниками у тварин контрольної груп. Також встановлена тенденція до підвищення активності АлАТ та вмісту креатиніну у сироватці крові щурів II дослідної групи, порівняно з тваринами контрольної групи. Результати досліджень представлені в таблиці 5.

Таблиця 4

Гематологічні показники крові білих щурів за вивчення підгострої токсичності препарату “Рікетрон Н”, ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Контрольна група	I група (терапевтична доза)	II група (5-кратна доза)
Гемоглобін, г/л	173,2 ± 2,9	164,8 ± 2,6*	160,0 ± 2,3**
Еритроцити, 10 ¹² /л	7,3 ± 0,2	7,03 ± 0,14	7,4 ± 0,2
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	14,08 ± 1,1	8,7 ± 1,4**	10,4 ± 1,3*
Лімфоцити, %	55,5 ± 3,08	53,9 ± 5,2	50,0 ± 4,3
Моноцити, %	4,4 ± 0,3	5,1 ± 0,4	6,1 ± 0,7
Гранулоцити, %	40,1 ± 2,9	40,9 ± 4,9	43,4 ± 3,9
МСV, мкм ³	55,0 ± 1,5	56,6 ± 0,6	55,8 ± 0,7
МСН, пг	20,7 ± 0,7	21,2 ± 0,4	20,7 ± 0,3
МСНС, г/дл	37,7 ± 0,2	37,5 ± 0,6	37,0 ± 0,2
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	644,0 ± 50,6	741,2 ± 43,8	842,4 ± 48,9*
Гематокрит, %	41,0 ± 1,0	39,7 ± 0,9	38,7 ± 0,7

Примітка: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,001$

Таблиця 5

Біохімічні показники крові білих щурів на 11-ту добу досліді за вивчення підгострої токсичності препарату “Рікетрон Н”, ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Контрольна група	I група (терапевтична доза)	II група (5-кратна доза)
Загальний білок, г/л	76,14 ± 2,4	76,0 ± 4,9	75,6 ± 2,3
Креатинін, мкмоль/л	59,08 ± 1,8	58,9 ± 1,3	62,5 ± 1,0
Сечовина, ммоль/л	7,5 ± 0,8	10,6 ± 0,7*	10,3 ± 0,7*
АсАТ, Од/л	186,5 ± 16,0	230,06 ± 9,7*	336,4 ± 16,4**
АлАТ, Од/л	62,3 ± 3,3	61,0 ± 3,0	75,5 ± 4,6*

Примітка: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,001$

За гістологічного дослідження у щурів контрольної та I дослідної груп мікроскопічна структура печінки збережена. Гепатоцити полігональної форми: вони формують пластинки, які розміщуються радіально відносно центральної вени. Ядра гепатоцитів чітко контуровані, округлі (рис. 1–2). Цитоплазма однорідна, еозинофільна, добре зафарбована. Центральні вени не розширені. Синусоїдні капіляри рівномірно розташовані між печінковими балками, в їхньому просвіті відмічаються поодинокі клітини Купфера. Печінкові тріади чітко видимі – вони представлені порталною веною, печінковою артерією та жовчним протоком (рис. 3–4).

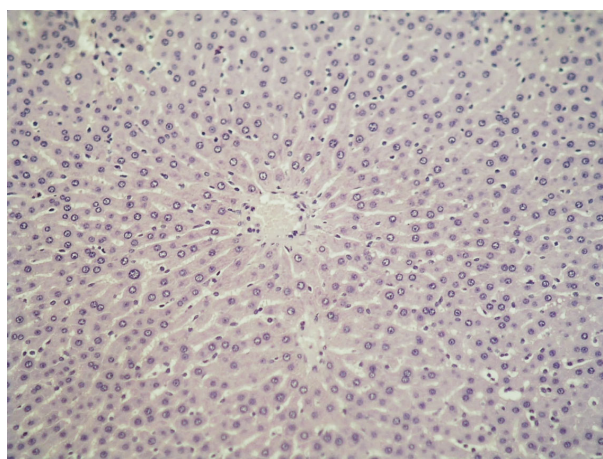


Рис. 1. Печінка щура контрольної групи. Характерне розміщення гепатоцитів збережено, ядра гепатоцитів з чіткими контурами, цитоплазма однорідна. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

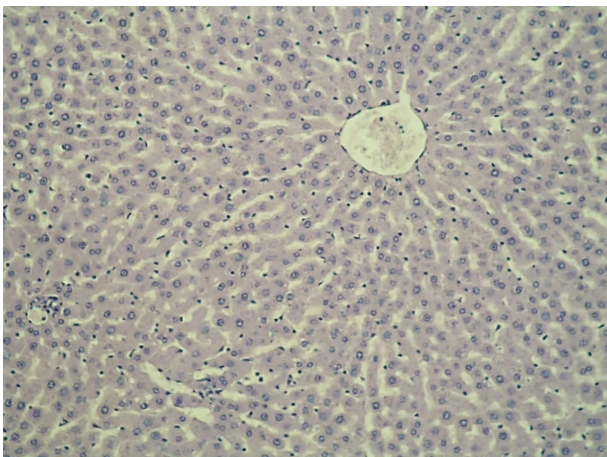


Рис. 2. Печінка щура I дослідної групи. Характерна гістологічна структура часточки збережена, гепатоцити чітко контуровані. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

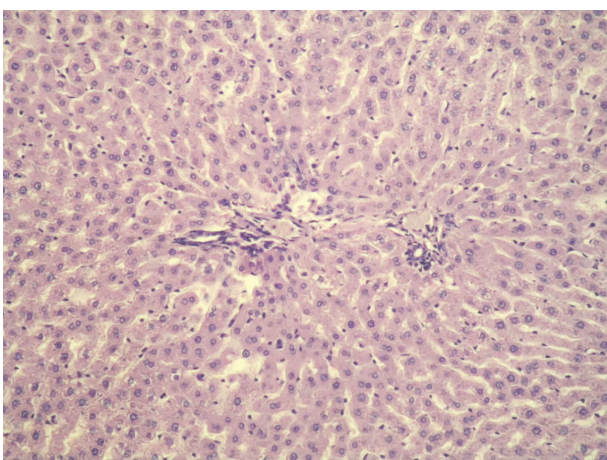


Рис. 3. Печінка щура I дослідної групи. Печінкова триада. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

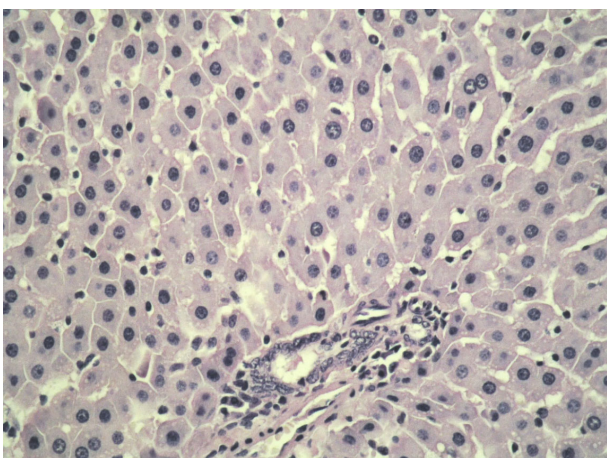


Рис. 4. Печінка щура I дослідної групи. Гепатоцити полігональної форми, ядра і цитоплазма однорідні, добре зафарбовані. Просвіт синусоїдних рівномірний. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

У тварин II дослідної групи відзначалась часткова дисконкомплексія печінкових балок, зумовлена набуханням гепатоцитів, частковим розширенням синусоїдних капілярів. Клітини збільшені в об'ємі, їхні кон-

тури менш чіткі. Цитоплазма зерниста, неоднорідно, в окремих випадках неоднорідна. Відмічали помірну кількість двоядерних гепатоцитів; самі ж ядра слабо забарвлені, окремі гіпетрофовані, з незначними ознаками пікнозу та лізису. Спостерігається розширення та виражене кровонаповнення центральних вен часточок. Перераховані ознаки зернистої дистрофії більш яскраво виражені в центроlobулярних ділянках печінкових часточок (рис. 5–6).

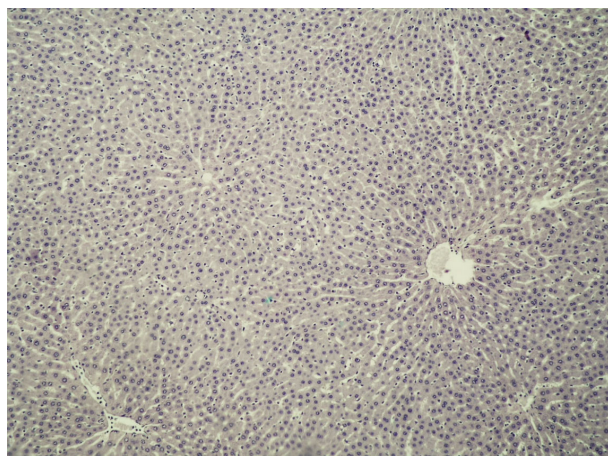


Рис. 5. Гістологічна структура печінка щура II дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

Гістологічна будова нирок збережена у тварин всіх досліджуваних груп. У щурів контрольної та I дослідної групи межа між кірковою та мозковою зонами добре виражена. Судинні клубочки та капсула Боумена чітко окреслені, між ними збережений капсульний простір. Кубічний епітелій проксимальних та дистальних звивистих каналців має контуровані, центрально розміщені ядра та однорідну, інтенсивно забарвлену цитоплазму.

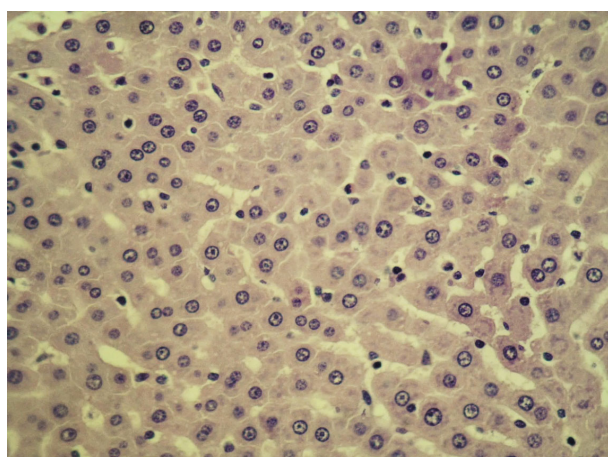


Рис. 6. Печінка щура II дослідної групи. Цитоплазма гепатоцитів неоднорідна, зерниста, окремі ядра слабо зафарбовані, лізовані, інші гіпертрофовані. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

Межі між клітинами епітелію виразно візуалізуються. Кровоносні судини помірно кровонаповнені (рис. 7–9).

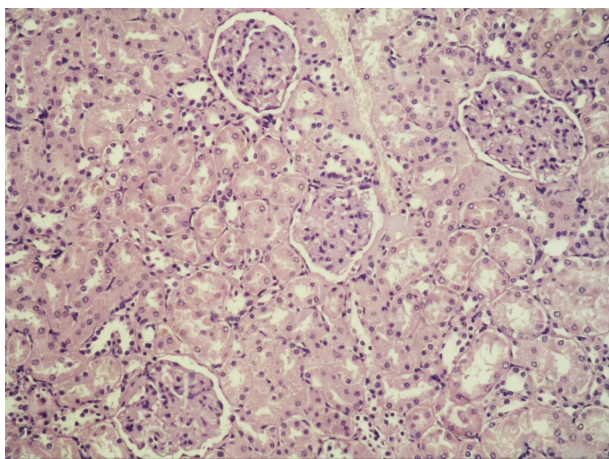


Рис. 7. Гістологічна структура нирки щура контрольної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

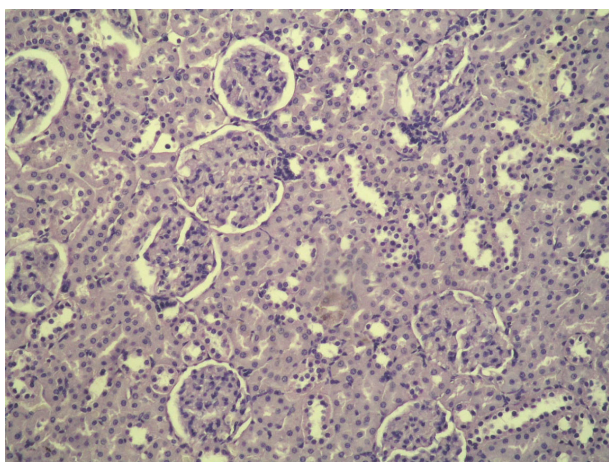


Рис. 8. Гістоструктура нирки щура I дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

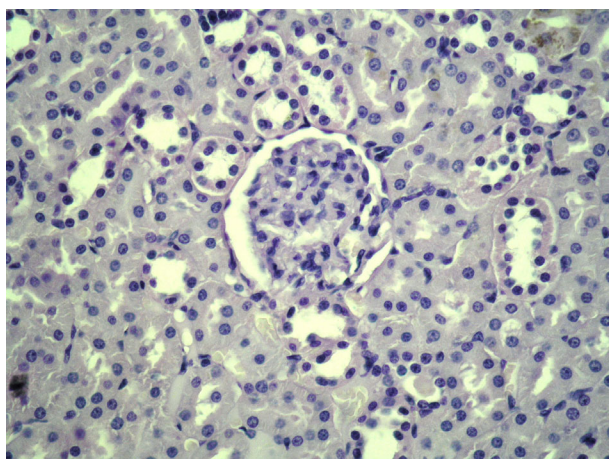


Рис. 9. Нирка щура I дослідної групи. Нирковий клубочок, капсула Боумена чітко окреслені. Епітелій каналців збережений, ядра центрально розміщені, цитоплазма інтенсивно забарвлена, однорідна. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

У щурів II дослідної групи частіше виявляли епітелій проксимальних та дистальних звивистих каналців набряклий; клітини збільшені, з нечіткими межами. Цитоплазма менш інтенсивно забарвлена, з ознаками помутніння. Ядра менш чіткі, місцями з

ознаками каріопікнозу. Щіточкова облямівка в проксимальних каналцях частково зруйнована. Просвіт окремих звивистих каналців заповнений слабооксифільною масою (рис. 10–11).

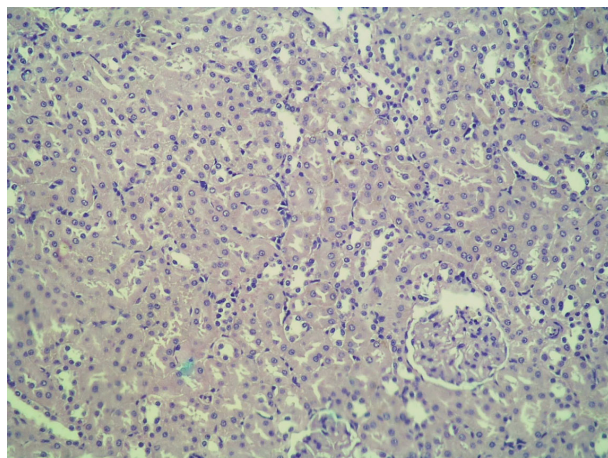


Рис. 10. Гістоструктура нирки щура II дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

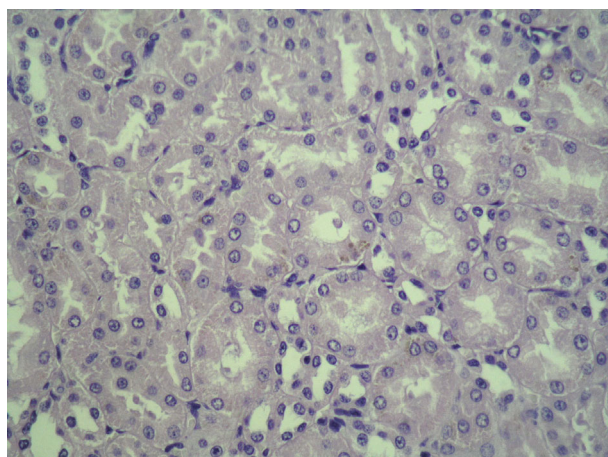


Рис. 11. Нирка щура II дослідної групи. Цитоплазма нефроепітеліоцитів неоднорідна з ознаками помутніння та зернистості, окремі ядра в стадії каріопікнозу, каріолізісу. Просвіт звивистих каналців дещо звужений. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

Селезінка у тварин контрольної та дослідних груп представлена білою та червоною пульпою з чітко вираженим поділом між ними. В білій пульпі виявляли видовжені періартеріальні піхви та лімфоїдні вузлики округлої форми, в яких відмічалось переважне скупчення лімфоцитів, плазмоцитів та макрофагів (рис. 12). Венозні синуси червоної пульпи помірно кровонаповнені, а пульпарні тяжі містять велику кількість макрофагів та плазматичних клітин.

Гістологічна структура м'язових волокон міокарду щурів контрольної та I дослідної груп збережена – в них добре проглядалась поперечна посмугованість. Ядра кардіоміоцитів овальні, з чіткими контурами, однорідно забарвлені, локалізуються в центрі; цитоплазма еозинофільно забарвлена, однорідна, без включень (рис. 13–14).

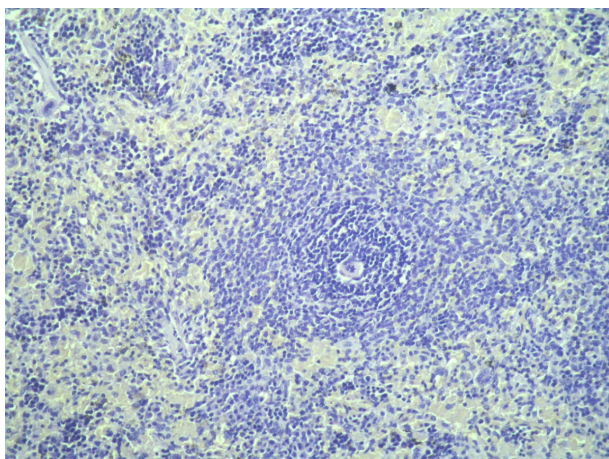


Рис. 12. Первинний лімфоїдний вузлик у селезінці щура II дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

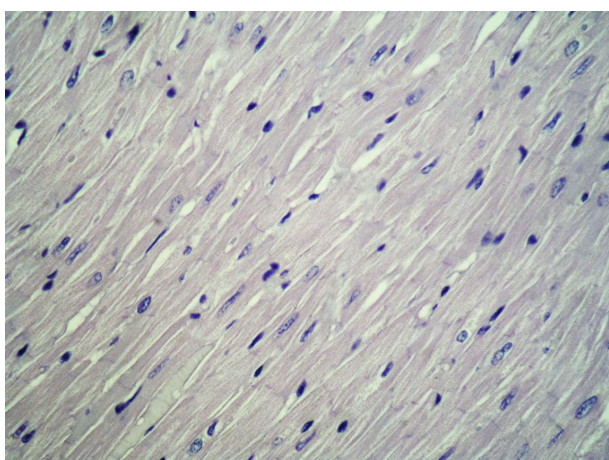


Рис. 13. Гістоструктура міокарду щура контрольної групи. Кардіоміоцити компактно розміщені, цитоплазма однорідна, без включень, ядра збережені з чіткими контурами. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

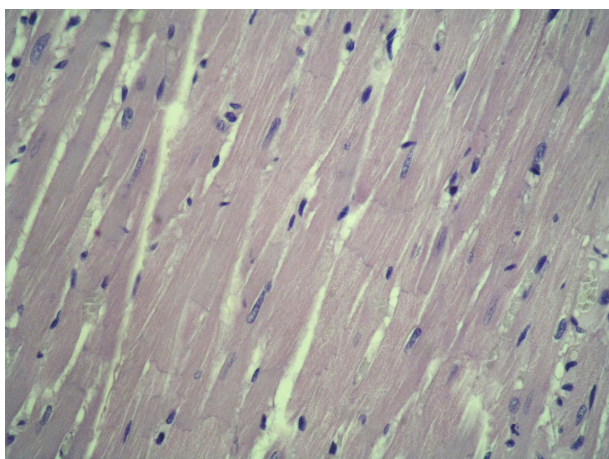


Рис. 14. Гістоструктура міокарду щура I дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

Поперечна посмугованість міокарду тварин II дослідної групи виражена менш яскраво. У них відмічається незначний набряк м'язових волокон. В окремих випадках виявляли зміни дистрофічного характеру у міокарді, а саме цитоплазма кардіоміоцитів неоднорі-

дна, з наявністю зернистих і вакуольних включень (рис. 15–16).

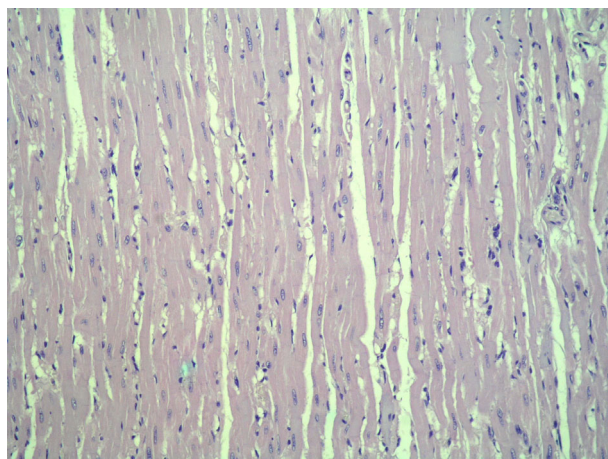


Рис. 15. Міокард щура II дослідної групи. Розволокнення, набухання м'язових волокон. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

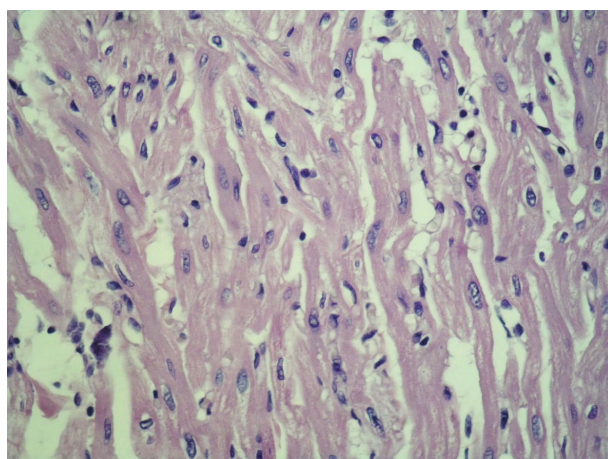


Рис. 16. Дистрофічні зміни у міокарді щура II дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

Гістологічна структура головного мозку збережена у тварин всіх досліджуваних груп. За гістологічного дослідження кори головного мозку у щурів II дослідної групи відмічали помірно виражені ознаки периваскулярного та перичелюлярного набряків макрогліоцитів і нейронів, дистрофічні зміни в окремих астроцитах, олігодендроцитах і нейронах. У сірій речовині набухання, деформація тіла та відростків зірчастих нейронів, з дещо розмитими контурами. Цитоплазма базофільна, ядра гіперхромні, розміщувались центрально (рис. 17–18).

Отже, внутрішньом'язове застосування щурам комбінованого антибактеріального препарату "Рікетрон Н" впродовж 10 діб у терапевтичній дозі (0,03 мл на тварину – I група) та п'ятикратній терапевтичній дозі (0,15 мл на тварину – II група) добре переносилося дослідними тваринами, не викликало загибелі. За гематологічного дослідження було виявлено зменшення концентрації гемоглобіну та кількості лейкоцитів, підвищення кількості тромбоцитів, у порівнянні з контрольною групою.

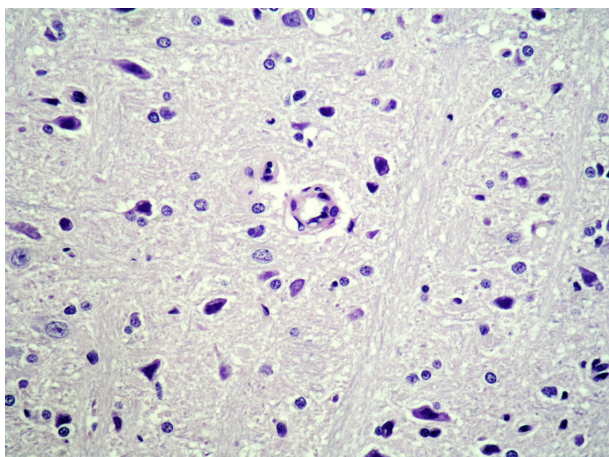


Рис. 17. Головний мозок щура II дослідної групи. Помірно виражений периваскулярний набряк. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

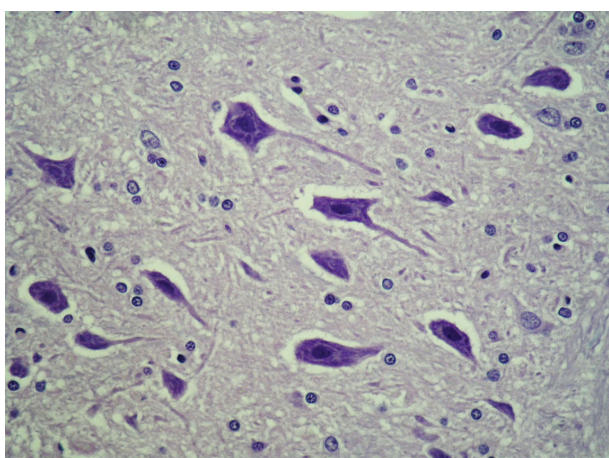


Рис. 18. Головний мозок щура II дослідної групи. Помірно виражена пікнотичність нейронів і перичелюлярний набряк. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

При біохімічному дослідженні в обох групах відзначали достовірне збільшення вмісту сечовини, підвищення активності АсАТ та тенденцію до підвищення активності АлАТ, вмісту креатиніну у тварин II дослідної групи. Макроскопічна та мікроскопічна структура внутрішніх органів у всіх досліджуваних груп щурів збережена. У більшості щурів II групи, які отримували п'ятикратну терапевтичну дозу препарату впродовж 10 діб, гістологічно встановлено вогнищеві зміни дистрофічно-некротичного характеру в печінці, нирках, міокарді, помірно виражені ознаки периваскулярного та перичелюлярного набряків у головному мозку.

Висновки

За визначення гострої токсичності на етапі доклінічних випробувань встановлено, що DL_{50} комбінованого антибактеріального препарату "Рікетрон Н" при внутрішньому язовому введенні білим щурам становила 1583 мг/кг маси тіла.

При внутрішньому язовому введенні препарату "Рікетрон Н" білим щурам впродовж 10 діб у терапевтичній дозі (0,03 мл на тварину – I група) та

п'ятикратній дозі (0,15 мл на тварину – II група) загибелі тварин не спостерігали. У порівнянні з контрольною групою було виявлено вірогідне зменшення концентрації гемоглобіну у крові тварин I та II дослідних груп на 4,8 % та 7,6 % ($P < 0,05$), відповідно, та кількості лейкоцитів на 42,3 % ($P < 0,001$) та 31 % ($P < 0,05$), відповідно, збільшення кількості тромбоцитів на 15,1 % у щурів I групи та на 30,8 % у щурів II групи. При біохімічному дослідженні відзначали достовірне збільшення вмісту сечовини у сироватці крові щурів I та II групи на 41,3 % та 37,3 % ($P < 0,05$), відповідно, підвищення активності АсАТ у тварин I групи на 23,4 % ($P < 0,05$), а у щурів II групи – на 80,4 % ($P < 0,001$), порівняно з показниками у тварин контрольної групи. Також встановлена тенденція до підвищення активності АлАТ та збільшення вмісту креатиніну у крові тварин II дослідної групи, у порівнянні з контрольною групою.

Макроскопічна та мікроскопічна структура внутрішніх органів у всіх досліджуваних груп щурів збережена. Під час аналізу коефіцієнтів маси внутрішніх органів істотних відмінностей між показниками дослідних та контрольної групи не було виявлено. Виявлені зміни у гематологічних та біохімічних показниках щурів, які отримували п'ятикратну терапевтичну дозу препарату (II дослідна група) впродовж 10 діб, підтверджувалися гістологічним дослідженням, де встановлено вогнищеві зміни дистрофічно-некротичного характеру, а саме білкову дистрофію печінки, нирок, міокарду, ознаки периваскулярного та перичелюлярного набряків у головному мозку.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати досліджень будуть використані при клінічних випробуваннях терапевтичної ефективності препарату на цільових видах тварини.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів у цій роботі.

References

- Abonyi, L. C. (2014). Preclinical studies in the drug development process: prospects and challenges. *South American journal of clinical research*, 1(1), 1–8. URL: https://www.texilajournal.com/thumbs/article/Clinical%20Research_Vol%201_Issue%201_Article_3.pdf.
- Ahmed Dhahir, S., Amer Kadhim, E., & Hashem Abed AL-Gan, R. (2019). Micro spectrophotometric determination and cloud point extraction of sulphadimidine sodium in pure form and pharmaceutical drug. *Baghdad Science Journal*, 16(2), 0332. DOI: 10.21123/bsj.2019.16.2.0332.
- Aminov, R. I. (2009). The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environmental microbiology*, 11(12), 2970–2988. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x.
- Arome, D., & Chinedu, E. (2013). The importance of toxicity testing. *Journal of pharmaceutical and biosciences*, 4, 146–148. URL: https://www.researchgate.net/profile/Enegide-Chinedu/publication/328234149_The_importance_of_

- toxicity_testing/links/5bc08bcc6fdcc2c91f72ef2/The-importance-of-toxicity-testing.pdf.
- Becker, R. A., Janus, E. R., White, R. D., Kruszewski, F. H., & Brackett, R. E. (2009). Good laboratory practices and safety assessments. *Environmental health perspectives*, 117(11), A482–A484. DOI: 10.1289/ehp.0900884.
- Chuang-Stein, C. (1998). Laboratory data in clinical trials: a statistician's perspective. *Controlled clinical trials*, 19(2), 167–177. DOI: 10.1016/s0197-2456(97)00123-2.
- Erhirhie, E. O., Ihekwereme, C. P., & Ilodigwe, E. E. (2018). Advances in acute toxicity testing: strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdisciplinary toxicology*, 11(1), 5–12. DOI: 10.2478/intox-2018-0001.
- Greaves, P. (2012). Histopathology of preclinical toxicity studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Studies. URL: <https://www.sciencedirect.com/book/monograph/9780444538567/histopathology-of-preclinical-toxicity-studies>.
- Hahn, G. (2009). Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products (VICH GL 43). *Berichte zu Tierarzneimitteln 2009* (p. 58–69). Birkhäuser Basel. DOI: 10.1007/978-3-0346-0295-2_2.
- Honek, J. (2017). Preclinical research in drug development. *Medical writing*, 26, 5–8. URL: https://journal.emwa.org/media/2557/mew_26-4_published_issue-1.pdf.
- Horalskyi, L. P. (2015). *Osnovy histolohichnoi tekhniky i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii*. Zhytomyr: Polissia (in Ukrainian).
- Khmelnyskyi, H. O., & Dukhnytskyi, V. B. (2017). *Veterynarna farmakolohiia: pidruchnyk*. Kyiv (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya., Kosenko, Yu. M., & Stetsko, T. I. (2021). Kerivnytstvo shchodo provedennia klinichnykh doslidzhen veterynarnykh preparativ na tsilovykh vyдах tvaryn. Lviv (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. H., & Patereha, I. P. (2006). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv*. Lviv: Triada plus (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya., Zhyla, M. I., & Shkodiak, N. V. (2016). *Morfolohichni ta biokhimichni pokaznyky krovi laboratornykh tvaryn: Metodychni rekomendatsii*. Lviv (in Ukrainian).
- Litvinova, N. V., Filonenko-Patrusheva, M. A., Frantsuzova, S. B., & Khrapak, V. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metodychni rekomendatsii*. K.: Avitsenna (in Ukrainian).
- Pototskyi, M. K. (2001). *Osnovy histopatolohichnoi tekhniky. Metodychni vkazivky*. Kyiv (in Ukrainian).
- Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2001). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Ames: Iowa State University Press, 876–882. URL: <https://download.e-bookshelf.de/download/0000/8070/54/L-G-0000807054-0002366475.pdf>.
- Sachuk, R. M., Gutiy, B. V., Velesyk, T. A., Katsaraba, O. A., Buchko, O. M., Hunchak, R. V., Barilo, B. S., & Pepko, V. O. (2025). Determination of subacute toxicity of an injectable meloxicam-containing preparation in the white rat model as a basis for safe use in wild ungulates. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 26(2), 253–262. DOI: 10.36359/scivp.2025-26-2.27.
- Sachuk, R. M., Velesyk, T. A., Gutyj, B. V., Kolinko, I. Y., Vyhovskyi, I. V., Kalabska, O., & Katsaraba, O. A. (2025). Toxicological evaluation of an iron-containing veterinary drug and environmental aspects of its residue disposal. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(2), 32–37. DOI: 10.32718/ujvas8-2.06.
- Srinivasan, K., Tikoo, K., & Jena, G. B. (2021). Good Laboratory Practice (GLP) Requirements for Preclinical Animal Studies. *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices* (p. 655–677). Springer Singapore. DOI: 10.1007/978-981-16-0987-9_27.
- Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii*. Kyiv: Avits (in Ukrainian).
- Stetsko, T. I. (2008). *Zasady efektyvnoi antybiotyoterapii u veterynarnii medytsyni*. *Veterynarna biotekhnolohiia*, 13. (in Ukrainian).
- Stetsko, T., Muzyka, V., & Hunchak, V. (2018). Critically important antimicrobial preparations for veterinary medicine. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 20(87), 19–26. DOI: 10.15421/nvlvet8704.
- Varkholiak, I., Gutyj, B., Gufrij, D. F., Horalskyi, L., Mylostyvyi, R., Martyshuk, T., Leskiv, K., Vus, U., Dashkovskyi, O., Izhboldina, O., Prysiazhniuk, V., & Adamiv, S. (2025). Preclinical studies of the effects of a drug based on ethylmethylhydroxypyridine succinate and a phosphodiesterase-3 inhibitor on laboratory animals. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(118), 197–207. DOI: 10.32718/nvlvet11828.
- Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). *Laboratorni metody doslidzhennia u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarnii medytsyni: dovidnyk*. Lviv: Spolom (in Ukrainian).
- Vus, U., Gutyj, B., Sachuk, R., & Kushnir, V. (2025). Study of the toxicity of the drug “Devivit Carnitine” during prolonged intragastric administration. *Scientific Progress & Innovations*, 28(3), 205–209. DOI: 10.31210/spi2025.28.03.31.