

УДК 619:616.099:619.615:636.2

САЧУК Р.М., канд. вет. наук, e-mail: sachuk.08@ukr.net

*Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН***ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА МІСЦЕВО-ПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ЕНЕРГОЛІТ»**

За результатами досліджень параметрів гострої токсичності препарату «Енерголіт» встановлено величину напівлетальної дози (ЛД₅₀) при внутрішньошлунковому введенні щуром, яка становила більше 5000 мг/кг. У досліджуваних розведеннях засіб не виявляв місцево-подразнюючої дії на шкірі та слизовій оболонці ока кроля. Це дозволило віднести ін'єкційний препарат «Енерголіт» до четвертого класу небезпеки (відповідно до вимог СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76).

Ключові слова: вітаміни, мінерали, гостра токсичність, подразнююча дія, лабораторна тварина, «Енерголіт».

Вступ. Для задоволення потреб ринку ветеринарних препаратів, з метою імпортозаміщення, ПП «Біофарм», спільно з Дослідною станцією епізоотології ІВМ НААН, розроблено новий вітамінно-мінеральний препарат «Енерголіт», застосування якого дозволятиме оптимізувати вартість і скоротити терміни виконання лікувальних процедур та спростити терапевтичні маніпуляції. До складу препарату входять вітаміни В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, в якості допоміжних речовин глюкоза, сорбітол, натрію ацетат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, аргінін, глютамінова кислота, лізин і метіонін. «Енерголіт» рекомендовано для лікування порушень обміну речовин різної етіології, у тому числі при кетозі та ацидозі; при гепатитах і токсикозах, а також у період одужання після перенесених захворювань; при зневодненні організму від проносу, блювоти та крововтрати. Препарат застосовують ослабленим та виснаженим тваринам для нормалізації обміну речовин при вагітності та у період лактації, для підвищення стійкості при фізичних навантаженнях і стресі, а також коням і собакам – перед інтенсивною роботою, змаганнями та тривалим транспортуванням.

Обов'язковою умовою реєстрації нових лікарських препаратів є попередні доклінічні та клінічні випробування, у першу чергу токсикологічні дослідження на лабораторних тваринах. Ця умова знайшла своє відображення в Гельсінкській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» і в Законі про ветеринарну медицину України [1–3]. На результати досліджень, у тому числі щодо можливого токсичного впливу речовин на організм, можуть суттєво впливати як методика проведення експерименту так і стан та умови утримання тварин, їх статеві особливості та ін. Першим етапом доклінічних досліджень має стати одержання даних щодо дії препарату в умовах короткотривалого експерименту та визначення перспектив подальших випробувань.

Метою роботи було визначити параметри гострої токсичності та місцево-подразнюючої дії ін'єкційного препарату, на основі вітамінів групи В, мінералів та амінокислот «Енерголіт» у дослідах на лабораторних тваринах.

Матеріали і методи досліджень. В роботі використано нову розробку – препарат для інфузій «Енерголіт» виробництва ТОВ «ДЕВІЕ» (Україна). «Енерголіт» застосовують згідно настанови. Після його застосування продукцію тваринництва використовують без обмежень. Препарат проходить передреєстраційні доклінічні випробування.

Гостру токсичність «Енерголіту» вивчали на щурах обох статей шляхом внутрішньошлункового введення, що є стандартною методикою випробувань [5].

Дослідження проведено на 40 білих безпородних щурах-самцях та самках масою 190–220 г. Для досліду використовували клінічно здорових тварин, яких утримували за температури 18–25°C, вологості 50–60%, звичайному світловому режимі «день-ніч», на стандартному раціоні з необмеженим доступом до води. Розрахунок ЛД₅₀ здійснювали методом Літчфілда і Уїлкоксона в модифікації З. Рота [3] та методиками, викладеними у виданні «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (2006) [5].

Перед дослідженням гризунів поділили на 5 груп (по 4 самки та 4 самці у кожній). За 24 год до введення препаратів щурів обмежили у доступі до корму. Дослідній групі «Енерголіт» вводили внутрішньошлунково, натще, після чого тварин утримували ще 4 год без їжі з вільним доступом до води. За схемою експерименту, відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76, випробувано лікувальний засіб у дозуванні від 5000 до 25000 мг/кг, з інтервалом 5000 мг/кг, що складало близько 0,89 мл препарату. Контрольній групі тварин (n=10) протягом всього досліду вводили фізіологічний розчин в аналогічних дозах і умовах. Термін спостереження за тваринами при вивченні гострої токсичності, згідно з методичними рекомендаціями, склав 2 тижні [3]. Реєстрували можливі прояви порушень фізіологічного стану щурів, виживаність, динаміку маси тіла. Після закінчення часу спостереження, проводили розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів, розраховували коефіцієнти їх маси. Всі маніпуляції з тваринами здійснювали відповідно до вимог до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 230 від 2006 року).

Щоденне спостереження за тваринами мало на меті візуальну реєстрацію клінічних ознак токсичності чи загибелі. Оцінювання здійснювали за такими показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінювання проявів токсичності (щодня); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані, на 3, 7 і 14 добу після введення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (після завершення дослідження на 14 добу експерименту).

В основу вивчення місцево-подразнюючої дії препарату були покладені стандартні методики [4, 5]. Дослідження проводили у декілька етапів. Тварин, використаних в обох етапах досліджень утримували в умовах віварію Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН, відповідно діючим «Санітарним правилам по

будові, обладнанню та утримуванню експериментально-біологічних клінік (віваріїв)» при стабільному температурному режимі 18–24°C [5]. Годівлю тварин, задіяних в експерименті, здійснювали повнораціонним комбікормом, за стандартною схемою, в уніфікований час. Перед початком експерименту, тварин протягом 14 діб витримували в адаптаційному періоді, під час якого проводили щоденне ретельне спостереження їх клінічного стану [5]. На першому етапі визначали місцево-подразнюючу дію досліджуваного препарату на шкіру кролів. Для досліду було відібрано вісім особин кролів-аналогів, масою 2,5–3,0 кг. На попередньо виголену ділянку шкіри кролів за допомогою піпетки наносили препарат у дозі 2,0 мл/см² та рівномірно розподіляли на поверхні шкіри. Досліджуваний засіб наносили відкритим способом за температури навколишнього середовища 18–24°C. Виголена ділянка шкіри на протилежному боці слугувала контролем.

Реакцію шкіри піддослідних тварин оцінювали через 1, 4, 8, 12 та 16 год після однократної аплікації. Функціональний стан шкіри на ділянці аплікації препарату оцінювали за наявністю та інтенсивністю прояви еритеми та набряку; інтенсивність ознак оцінювали у балах: 0 балів – відсутність еритеми; 1 бал – слабе почервоніння (рожеве забарвлення); 2 бали – видиме почервоніння (рожево-червоний відтінок); 3 бали – почервоніння від видимого до значного (червоний відтінок); 4 бали – чітко виражена еритема (яскраво-червоний відтінок) з наступним утворенням кірочок.

Другий етап досліду полягав у вивченні місцево-подразнюючого впливу препарату на слизові оболонки очей. Дослід проводили на восьми особинах кролів. Кожній тварині у в нижнє кон'юнктивальне склепіння правого ока з піпетки вносили одноразово дві краплі розчину препарату в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 та нативний препарат. Ліве око слугувало контролем – у нього вносили дві краплі дистильованої води. Після внесення носослізний канал перетискали на 30 с. Реакцію спостерігали візуально через 30 хв.; 1, 6, 24 та 48 годин, за станом слизової оболонки і кон'юнктиви та реєстрували прояви подразнення (блефароспазм, птоз, сльозотечу, ін'єкцію судин, набряк повік) та інтенсивність прояву ознак [8, 9].

Результати досліджень та їх обговорення. Експериментально встановлено, що після внутрішньошлункового введення препарату в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 та 25000 мг/кг ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були чистими, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не відзначали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. У ході експерименту не було встановлено загибелі в жодній з експериментальних груп (табл. 1).

Порівнюючи поведінкові рефлекси і фізіологічні норми споживання води і корму дослідних та контрольних тварин відмінностей не виявлено. Аналізуючи результати спостережень за динамікою маси тіла щурів обох груп: тварини рівномірно набирали масу, їхня вага упродовж 14 діб збільшилася на

12,4% у самців та 12,5% у самок контрольної групи і відповідно 9,9% та 12,2% у дослідної групи відносно початкової маси (табл. 2).

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності препарату для інфузій «Енерголіт» при внутрішньошлунковому шляху введення

Шлях введення препарату	№ групи	Стать	Доза, мг/кг	Загинули щурі / виживши щурі
Внутрішньошлунковий	1	самці	5000	0/4
		самки	5000	0/4
	2	самці	10000	0/4
		самки	10000	0/4
	3	самці	15000	0/4
		самки	15000	0/4
	4	самці	20000	0/4
		самки	20000	0/4
	5	самці	25000	0/4
		самки	25000	0/4

Таблиця 2

Динаміка маси тіла щурів під час вивчення гострої токсичності препарату «Енерголіт» при внутрішньошлунковому шляху введення, $M \pm m$, $n=5$

№ групи	Група тварин	Маса тварин, г			
		вихідні дані	3 доби	7 діб	14 діб
Самці					
1	Контроль	191,6±0,570	200,6±0,447	202,2±0,418	214,2±0,418
2	Дослід	194,2±0,418*	200,0±0,791	205,4±0,758*	218,6±0,570***
Самки					
3	Контроль	195,4±0,570	200,0±0,791	206,6±0,570	219,6±1,351
4	Дослід	194,6±1,151	197,2±0,742	207,8±0,418	217,4±0,570

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів щурів проводили через 14 діб після початку експерименту. При патоморфологічному дослідженні встановили, що щури дослідних і контрольних груп були нормальної вгодованості, шерсть блискуча, охайна, без облісіння та щільно прилягала до тіла, без виразок. Регіонарні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. Виділень з носа, очей та інших природних отворів не виявлено, шкіра та шерсть у області піхви та ануса чиста, без ознак подразнень. Слизова ротової порожнини блискуча, чиста, без виразок і нальоту. При розтині грудної та черевної порожнин патологічних змін внутрішніх органів не виявлено. Усі органи мали правильне анатомічне розташування, звичайний колір і консистенцію. У паренхіматозних органах не виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки. Слизова оболонка шлунка, а також кишечника на момент огляду звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак набряків, ерозій і запалення.

Після розрахунку коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що даний показник не виходить за межі фізіологічної норми, має статеві залежності, але не відрізнявся у тварин контрольної та дослідної групи (табл. 3).

Таблиця 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих нелінійних щурів-самців та щурів-самок після внутрішньошлункового введення препарату «Енерголіт», $M \pm m$, $n=5$

Коефіцієнти маси органів, г / 100 г	Група тварин щурів-самців		Група тварин щурів-самок	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Печінка	3,68±0,07	3,69±0,06	3,71±0,12	3,74±0,11
Права нирка	0,361±0,07	0,348±0,06*	0,331±0,018	0,322±0,008
Ліва нирка	0,359±0,04	0,361±0,03	0,325±0,011	0,336±0,011
Серце	0,359±0,05	0,371±0,010	0,351±0,02	0,350±0,01
Легені	0,457±0,02	0,430±0,08	0,801±0,04	0,802±0,06
Селезінка	0,483±0,03	0,488±0,03	0,432±0,05**	0,450±0,04
Наднирникові залози	0,027±0,02	0,026±0,02	0,027±0,2	0,028±0,1
Тимус	0,141±0,02	0,145±0,09	0,150±0,01***	0,154±0,05
Правий сім'яник	0,725±0,02	0,721±0,03	-	-
Лівий сім'яник	0,718±0,07	0,720±0,05	-	-

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Отже, результати вивчення гострої токсичності ін'єкційного препарату не виявили будь-яких токсичних проявів при внутрішньошлунковому введенні в дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 та 25000 мг/кг щурам-самцям та самкам.

Експериментальні дослідження щодо визначення можливої місцево-подразнюючої дії препарату «Енерголіт» на шкірний покрив кролів, було проведено в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500. Встановлено, що одноразове нанесення препарату на оголені ділянки шкіри не викликало летальних наслідків та жодних видимих змін в поведінці, чи клінічному стані у місці нанесення препарату: почервоніння шкіри, набряків, потовщення шкірної складки та больової реакції при не спостерігали. Реакція шкіри у експериментальних тварин була оцінена в 0 балів. Аналогічний результат дало нанесення на непошкоджену шкіру кролів нативного препарату. Нанесення препарату не викликало у дослідних тварин видимих ознак токсичних отруєнь впродовж спостереження за ними.

На другому етапі досліджень встановили ступінь місцево-подразнюючої дії препарату на слизову оболонку ока. Нанесення нативного препарату призводило до появи ознак гіперемії, сльозотечі та незначного набряку. Кожна зі вказаних ознак була оцінена в 1 бал. Виявлений симптомкомплекс реакцій на введення препарату зникав без стороннього зовнішнього втручання наприкінці другої доби спостереження за тваринами. При внесенні засобу в розведеннях 1:100, 1:250, 1:500 вищевказаного симптомкомплексу не відмічено. Тварини виявляли неспокій лише під час нанесення препарату. Ознак гіперемії, набряку

та появи виділень впродовж спостереження за піддослідними тваринами не реєструвалось.

Висновки та перспективи подальших досліджень. За результатами експериментальних досліджень проведено кількісну оцінку параметрів гострої токсичності препарату «Енерголіт» із визначенням величини напівлетальної дози (ЛД₅₀) при внутрішньошлунковому введенні білим мишам та щурам. Доза становить вище 5000 мг/кг живої маси тіла. Дослідження місцево-подразнюючої дії показали, що препарату «Енерголіт» не викликає прямого подразнення шкіри у кролів. У досліджуваних розведеннях засіб не виявляв місцево-подразнюючої дії на слизову оболонку ока. Згідно вимог СОУ 85.2-37-736:2011 та ГОСТу 12.1.007-76 результати досліджень дозволяють віднести препарат «Енерголіт» до IV класу небезпеки.

Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань спрямованих на вивчення хронічної токсичності, ембріотоксичної і тератогенної дії ін'єкційного препарату «Енерголіт».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
2. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. №2498-ХІІ (зі змінами і доповненнями). URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2498-12>.
3. Косенко М.В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.
4. Западнюк И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: [Учебное пособие] / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
5. 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.
6. СОУ 85.2-37-736:2011 «Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності». – К. : Мінагрополітики України, 2011. – 16 с.
7. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности / ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. – [Введ. 1977-01-01; Изменен № 1; Переиздан 01.12.81]. – М.: Изд-во стандартов, 1982. – 6 с.
8. Куцан О. Т. Вивчення впливу лікувального засобу «Нуріцид» на клінічний стан та гематологічні показники кролів за умови аплікації його на шкіру тварин / О. Т. Куцан, О. В. Пономаренко // Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб. / ІЕКВМ УААН. – Харків, 2003. – Вип. 82. – С. 343–349.
9. Нагорна Л.В. Фармако-токсикологічна оцінка препарату «Цифлур» / Л.В. Нагорна // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. – Львів, 2016. – Т. 18. – Вип. № 3 (71). – С. 214–217.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ЕНЕРГОЛИТ» / Сачук Р.Н.

По результатам исследований параметров острой токсичности препарата «Енерголит» установлено величину полужетальной дозы (ЛД 50) при внутривенном введении крысам, которая составляла более 5000 мг/кг. В исследуемых разведениях средство не проявляло местно-раздражающего действия на коже и слизистой оболочке

глаза кролика. Это позволило отнести инъекционный препарат «Енерголит» к четвертому классу опасности (в соответствии с требованиями СОУ 85.2-37-736: 2011 и ГОСТ 12.1.007-76).

Ключевые слова: витамины, минералы, острая токсичность, раздражающее действие, лабораторное животное, «Енерголит».

INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY AND LOCAL IRRITATION OF THE VITAMIN-MINERAL PREPARATION «ENERGOLIT» / Sachuk R.M.

Introduction. Preclinical and clinical studies, especially toxicological trials on laboratory animals are obligatory requirement for the registration of a new medicinal product “Energolit” which includes vitamins B1, B2, B3, B5, B6, B12 and excipients such as glucose, sorbitol, sodium acetate, sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, Arginine, glutamic acid, lysine and methionine.

The goal of the work was to determine acute toxicity and local irritation effects of the vitamin-mineral preparation “Energolit” in trials on laboratory animals.

Materials and methods. The study of acute toxicity of the preparation “Energolit” was performed on 40 male and female white inbred rats weighing 190-220 g, kept under vivarium condition. They were divided into experimental and control groups. The preparation was administered intragastrically to rats at doses of 5.000-25.000 mg/kg body weight. Calculation of median lethal dose (LD₅₀) and other indicators were determined by Litchfield and Wilcoxon method modified by Roth (1963) and the method described in the publication “Preclinical studies of veterinary preparations” (2006). Local irritation effect of the preparation was evaluated on 8 rabbits by applying of 2.0 mL/cm² “Energolit” on the skin.

Results of research and discussion. It has been experimentally determined that after intragastric administration of the preparation at doses: 5 000; 10 000; 15 000; 20 000 and 25 000 mg/kg, no signs of intoxication were observed in rats: the animals were clean, active, responded to sound and photic stimulus, had good appetite, normal urination and defecation, without any respiratory disturbances and convulsions. By the pathomorphological study, it was found that the rats of the experimental and control groups were well-fed, with bright, tidy coat that fit tightly to the body, with no alopecia and ulcers.

It was found that the single application of “Energolit” on the bare skin areas did not cause lethal effects and changes in behavior or at the place of the drug application: erythema, edema, skin fold thickening and pain reaction were not observed. The skin reaction in the experimental animals was evaluated at 0 points.

Conclusions and prospects for further research. According to the results of the experiment, a quantitative evaluation of acute toxicity with the median lethal dose (LD₅₀) determination of intragastric administration of the preparation “Energolit” to rats was performed. The dose was higher than 5.000 mg/kg body weight. Study of local irritation showed that “Energolit” did not cause direct irritation on the skin in rabbits. The use of the preparation in investigated dilutions did not show local irritation effect on the conjunctiva. According to the requirements of the SOU 85.2-37-736: 2011 and GOST 12.1.007-76, the obtained results of the studies make it possible to classify the preparation “Energolit” in the IV class of hazard.

Further researches will focus on the study of chronic toxicity, embryotoxic and teratogenic effects of the injectable “Energolit”.

Keywords: vitamins, minerals, acute toxicity, irritant effect, laboratory animal, “Energolit”.

REFERENCES

1. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *wma.net*. Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
2. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. №2498-XII (зі змінами і доповненнями) [The Law of Ukraine of June 25, 1992 N 2498-XII «On veterinary

medicine» (amended and supplemented)]. *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2498-12> [in Ukrainian].

3. Kosenko, M.V., Malik, O.G., & Kotsyumbas I.Ya. (1997). *Toksikologichnij kontrol' novih zasobiv zahistu tvarin: metodichni rekomendacii [Poison control of new means of animals protection: guidelines]*. Kiev [in Ukrainian].

4. Zapadnyuk, I.P., Zapadnyuk, V.I., Zakhariya, E.A., & Zapadnyuk, B.V. (1983). *[Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v jeksperimente: Uchebnoe posobie] Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment: Tutorial*. K.: Higher school [in Russian].

5. Kotsyumbas, I.Ya., Malik, O.G., & Patereha I.P. et al. (2006). *Doklinichni doslidzhennja veterinarnih likars'kih zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]*. Kotsyumbas, I.Ya. (Ed.). Lviv: Triad plus [in Ukrainian].

6. Preparaty veterynarni. Vyznachennja gostroi' toksychnosti [Veterinary preparations. Determination of acute toxicity]. (2011). *SOU 85.2-37-736: 2011 from 1st May 2011*. K.: Ministry of Agrarian Policy of Ukraine, 2011 [in Ukrainian].

7. Vrednye veshhestva. Klassifikacija i obshhie trebovanija bezopasnosti [Harmful substances. Classification and general safety requirements]. (1976). *GOST 12.1.007-76. SSBT from 1st January 1976*. Moscow: Publishing of Standards [in Russian].

8. Kutsan, O.T., Ponomarenko, O.V. (2003). Vychennia vplyvu likovalnoho zasobu «Nuritsyd» na klinichni stan ta hematologichni pokaznyky kroliv za umovy aplikatsii yoho na shkiru tvaryn [Study of the preparation “Nuricide” influence on clinical state and hematological profile of rabbits, provided on the skin application]. *Veterynarna medytsyna – Veterinary medicine*, 82, 343-349. [in Ukrainian].

9. Nagorna, L.V. (2016). Farmako-toksykologichna otsinka preparatu «Tsyflur» [Pharmacotoxicological assessment preparation «Tsiflur»]. *Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhytskoho – Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*, 18, 3 (71), 214-217 [in Ukrainian].