

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРИНАДИ ДЛЯ ЗНИЩЕННЯ ЩУРІВ І МИШЕЙ «БІОСАН» НА ЛАБОРАТОРНИХ ГРИЗУНАХ

Р. М. Сачук¹, д-р вет. наук, с. д.,
Т. А. Велесик¹, канд. екон. наук,
С. В. Жигалюк², біолог,
Б. В. Гутий³, д-р вет. наук, професор,
Я. С. Стравський⁴, д-р вет. наук, с. н. с.,
О. А. Кацараба², канд. вет. наук, доцент,
В. О. Пенко⁵, канд. с.-г. наук,
Н. В. Магрело³, канд. вет. наук, доцент

¹Рівненський державний гуманітарний університет,
вул. Пластова, 29-а, м. Рівне, 33028, Україна
sachuk.08@ukr.net

²Рівненська гімназія «Гармонія»,
проспект Генерала Безручка, 26, Рівне, 33004, Україна

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

⁴Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46002, Україна

⁵Тернопільська дослідна станція Інституту ветеринарної медицини НААН,
вул. Тролейбусна, 12, м. Тернопіль, 46027, Україна

Результатами досліджень встановлено, що принаду для знищення щурів і мишей «Біосан» щурі поїдають охоче повністю. При одночасному задаванні, в переносних годівницях, стандартного гранульованого корму і кормових субстратів виробника, гризуни надають перевагу останнім.

На другу добу у піддослідних щурів відмічено незначне гальмування поведінкових реакцій, часті підходи до поїлок. Зафіксовано незначне збільшення частоти дихальних рухів – на 10 одиниць в середньому. У піддослідних мишей клінічних змін не виявлено.

На третю добу досліджень середня частота дихальних рухів зросла до 155 одиниць на хвилину. У тварин проявлялася тенденція до зростання частоти серцевих скорочень – тахікардії на 8,95 %. В двох клітках зі щурами – відмова від корму, в інших – зниження поїдання корму на 35 %. В одного щура видиме підтікання з носового отвору, шерсть настобурчена, навколо анального отвору – сліди підшкірної кровотечі, реакція на дотик відсутня. У піддослідних мишей клінічних змін не виявлено, корм з'їдено.

За показниками крові встановлено анемію, лейкопенію, тромбоцитопенічну пурпуру, характерну для запальних процесів у дихальних шляхах та шлунково-кишковому тракті.

У щурів, яких піддано евтаназії, виявлено інтерстиціальну пневмонію, розрив латеральних венул лівого стегна, кардіопатію. На п'яту добу усі піддослідні щури загинули.

У піддослідних мишей з'явилися ознаки анемії (синюшність слизових) і порушення поведінкових реакцій, зниження апетиту або відмова від корму.

Піддослідні миші загинули на 7-8 добу. Трупні тварин синюшні, здуті, з ознаками кардіопатій та патологій шлунково-кишкового тракту.

Результати гістологічних досліджень та морфометричних показників в органах і тканинах свідчать, що початкові зміни відбуваються в імунних органах (лімфовузлах та селезінці), а далі в патологічний процес втягуються легені, серце, нирки, печінка та інші органи.

Принаду для знищення щурів і мишей «Біосан» виробляють з концентрату «Бромадіалон, 1,0 %, розчин», який, за параметрами гострої оральної та дермальної токсичності, відноситься до 2-го класу високо небезпечних сполук відносно до ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 та СОУ 85.2-37-736:2011; інгаляційної небезпеки не являє (діюча речовина не летка речовина), але має надзвичайно виражену кумулятивну властивість.

У перспективі планується провести комплексну дератизацію із застосуванням препарату «Принада для знищення щурів і мишей «Біосан».

Ключові слова: ЩУРИ, МИШІ, КРОВ, МОРФОМЕТРІЯ, ГІСТОЛОГІЯ, ДЕРАТИЗАЦІЯ, «БІОСАН».

STUDY OF BIOLOGICAL EFFICIENCY AND ECOLOGICAL TOXICITY OF BAIT FOR DESTRUCTION OF RATS AND MICE «BIOSAN» ON LABORATORY RODENTS

*R. M. Sachuk¹, T. A. Velesik¹, S. V. Zhyhalyuk², B. V. Gutiy³, Ya. S. Stravsky⁴,
O. A. Katsaraba², V. O. Pepko⁵, N. V. Mahrelo³*

¹Rivne State University of the Humanities,
str. Plastova, 29-a, Rivne, 33028, Ukraine
sachuk.08@ukr.net

²Rivne Gymnasium «Harmony»,
26, General Bezruchko Avenue, Rivne, 33004, Ukraine

³Stepan Gzhytskyi Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies,
str. Pekarska, 50, Lviv, 79010, Ukraine

⁴I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University,
maidan Voli, 1, Ternopil, 46002, Ukraine

⁵Ternopil Research Station, Institute of Veterinary Medicine, NAAN,
str. Trolleybusna, 12, Ternopil, 46027, Ukraine

The results of research show that the bait for the destruction of rats and mice «Biosan» rats eat willingly, completely. At simultaneous setting, in portable feeders, standard granulated feed and feed substrates of the manufacturer, rodents prefer the latter.

On the 2nd day in experimental rats there was a slight inhibition of behavioral reactions, frequent approaches to drinking. There was a slight increase in the frequency of respiratory movements – by 10 units on average. No clinical changes were detected in experimental mice.

On day 3 of the study, the average respiratory rate increased to 155 units per minute. In animals, there was a tendency to increase heart rate - tachycardia by 8,95 %. In two cages with rats - refusal of food, in others - reduction of food intake by 35 %. In one specimen, the rat has a visible leak from the nostril, the hair is bulging, there are traces of subcutaneous bleeding around the anus, there is no reaction to touch. No clinical changes were detected in the experimental mice, the food was eaten.

Blood tests showed anemia, leukopenia, thrombocytopenic purpura, characteristic of inflammatory processes in the respiratory tract and gastrointestinal tract.

Interstitial pneumonia, rupture of the lateral venules of the left thigh, and cardiopathy were found in rats euthanized. On the fifth day, all experimental rats died.

Experimental mice showed signs of anemia (mucosal cyanosis) and behavioral disturbances, loss of appetite, or refusal to feed.

Experimental mice died for 7-8 days. The carcasses of animals are bluish, swollen, with signs of cardiopathy and pathology of the gastrointestinal tract.

The results of histological examinations and morphometric parameters in organs and tissues indicate that the initial changes occur in the immune organs (lymph nodes and spleen), and then the pathological process involves the lungs, heart, kidneys, liver and other organs.

Bait for the destruction of rats and mice «Biosan» is made from concentrate «Bromadialone, 1,0%, solution», which, according to the parameters of acute oral and dermal toxicity, belongs to the 2nd class of highly dangerous compounds in relation to DSanPiN 8.8.1.2.002 -98 and SOU 85.2-37-736: 2011; does not pose an inhalation hazard (the active substance is not a volatile substance), but has an extremely pronounced cumulative property.

In the future it is planned to carry out complex deratization with the use of the drug «Bait for the destruction of rats and mice «Biosan».

Keywords: RATS, MICE, BLOOD, MORPHOMETRY, HISTOLOGY, RODENT CONTROL, BIOSAN.

Дератизація (*франц. dératisation, від лат. de – приставка, що означає усунення і франц. rat – щур*) – винищування гризунів, які є резервуаром або переносниками інфекційних захворювань (чума, туляремія, лейшманіози, туберкульоз, лептоспіроз і ін.) та завдають економічного збитку.

Економічний збиток, що наноситься гризунами різноманітний: вони знищують і псують продукти харчування, винищують сільськогосподарські культури, псують будівлі, гідротехнічні споруди, порушують ізоляцію електричних і телефонних кабелів та різного електроустаткування (Demchuk et al., 1996; 2006).

Ефективним у боротьбі з гризунами є застосування родентицидів. У тваринницьких приміщеннях гризунів можна знищити за допомогою отруєних принад. Більшість препаратів, які використовують для знищення гризунів, є високотоксичними для інших теплокровних тварин і людини. Щоб запобігти проблемі токсичності препаратів для інших теплокровних тварин і людини, необхідно використовувати тільки зареєстровані в Україні препарати та правильно вибрати час і період обробки приміщень.

Перспективним є застосування нової розробки ТОВ «ДЕВІЕ» – ветеринарного лікарського засобу «Принада для знищення щурів і мишей «Біосан», до складу якого входить бромадіалон. Препарат застосовують для знищення мишей та щурів на фермах, у тваринницьких приміщеннях.

Обов'язковою умовою реєстрації та перереєстрації лікарських препаратів є попередні доклінічні (на лабораторних тваринах) та клінічні (на цільових об'єктах) випробування.

Метою роботи є оцінка біологічних властивостей екологічної токсичності принади для знищення щурів і мишей «Біосан» і розробка рекомендацій для її подальшого практичного використання.

Матеріали і методи. Принада для знищення щурів і мишей «Біосан» – це очищене зерно пшениці червоного кольору. Препарат містить діючу речовину – бромадіалон та ароматизатор – зернова основа.

Визначені показники препарату повинні відповідати значенням, вказаним у табл. 1.

Показники контролю якості принади для знищення щурів і мишей «Біосан»

Показники	Характеристика та норма
Зовнішній вигляд, колір	Зерна злакових червоного кольору
Вага одиниці споживчого пакування, г	Залежно від пакування
Вміст бромадіолону	5,0 мг/г±10,0 %

Об'єкти санації (за даними НТД). Принада для знищення щурів і мишей «Біосан» рекомендується для: проведення дератизації у середовищі життєдіяльності людини; для профілактичної дезінфекції в приміщеннях виробничих, харчових, навчальних, санітарно-побутових, житлових, при відсутності людей, будівлях і спорудах, та інших об'єктів на територіях населених пунктів, у місцях масового відпочинку та рекреаційних зонах, місцях для тимчасового проживання (готелі, кемпінги, гуртожитки тощо), на підприємствах торгівлі, громадського харчування, транспорті; у підвалах, льохах, підсобних приміщеннях, та у місцях розташування пожежних ємностей та сміттєвих контейнерів.

Спосіб застосування. Принаду розміщують в попередньо виявлених місцях проживання або на місцях, де виявлені сліди життєдіяльності гризунів (погризи, слід). Розкласти приманку слід в сухих місцях під навісами (шафами, обладнанням тощо), в призначених ємностях (ящики для принад, дренажні труби, лотки, коробки тощо) або у спеціальних контейнерах.

Цільові об'єкти: сірі та чорні щури, миші, полівки та інші мишоподібні і хом'якоподібні гризуни.

Біологічні (тестові) об'єкти:

– для випробування в побутових умовах і на виробничих об'єктах – природні популяції синантропних гризунів (сірий щур – *Rattus norvegicus*, сіра домова миша – *Mus musculus*, родина *Muridae*).

– для випробування принад у лабораторних умовах – нелінійні білі (альбіносні форми) щури – *Rattus rattus* і миші – *Mus musculus*, родина *Muridae*.

Місце проведення дослідження – лабораторія з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ «ДЕВІЕ»; лабораторія експериментально-аналітичних методів досліджень Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН (м. Рівне), віварій, ферма ДП ДГ «Білокриницьке» (с. Біла Криниця Рівненського району Рівненської області) та промислове фармацевтичне виробництво ТОВ «ДЕВІЕ», побутові приміщення ТОВ «ДЕВІЕ» (сmt. Літин Вінницька область та м. Рівне).

Для досягнення мети використано етологічні, гігієнічні, фізіологічні та біохімічні методи.

Досліди проводили на здорових статевозрілих, нелінійних щурах і мишах, яких утримували в оптимальних умовах, передбачених для лабораторних тварин, і сірих щурах на вівцефермі, складських та підсобних приміщеннях. Лабораторні тварини були клінічно здоровими, відбирались за принципом аналогів.

Лабораторних тварин утримували згідно із стандартними санітарними нормами (Zapadniuk et al., 1983). Експерименти на тваринах проводили відповідно до правил, прийнятих Європейською Конвенцією із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), відповідно до статті 26 Закону України № 3447-15 «Про захист тварин від жорстокого поводження» у редакції від 16.10.2012 р. та Директиви 86/609/Е ЄС (European convention, 1986; Demchuk et al., 2006; Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2018).

Під час досліду забезпечено стабільність температури повітря, освітленості, відносної вологості.

У крові лабораторних щурів визначали: кількість еритроцитів і лейкоцитів в камері Горяєва; концентрацію гемоглобіну крові гемоглобінціанідним методом, час згортання, тромбоцити, гематокрит. Референтні показники крові та її фізіологічні параметри порівнювали згідно (Pokrovskiy, 1969; Antonov, 1989).

Проведення дератизаційних робіт здійснювали за загальноприйнятими методиками (Kuleshova et al., 1989; Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2004; Stefanov et al., 2009). Роботи проведено за рекомендаціями виробника, з дотриманням вимог регламенту (Vorba s hryzunamy v naselennykh punktakh, 2011) та Інструкцій з проведення санітарної обробки – дезінфекції, дезінсекції та дератизації об'єктів 2007-2009 рр., Державного комітету ветмедицини України та Державними санітарними правилами ДСП 8.8.1.2.001-98.

Схема робіт:

1. Підбір об'єктів досліджень.
2. Встановлення норми поїдання неотруйних принад.
3. Згодовування отруйних принад.
4. Патологоанатомічні дослідження на третю добу.
5. Патологоанатомічні дослідження на загиблих тваринах.
6. Гістологічні дослідження.

Умови середовища.

Дослід проведено за сталої температури +22 °С та відносній вологості повітря 55 %, в умовах добового освітлення.

Годівля тварин проводилася повноцінним гранульованим кормом ПК 121-10, з розрахунку: мишам – 5 г/добу; щурам – 20 г/добу.

Результати й обговорення. Для випробувань методом аналогів відібрано товарний молодняк:

- 11 щурів (8 – дослід, 3 – контроль), віком 11 місяців, середня вага – 235 г.
- 7 мишей (4 – дослід, 3 – контроль), віком 12 місяців, середня вага – 15 г.

Контрольні групи залишили на стандартному раціоні. Дослідним групам з першого дня експерименту задано, надані виробником, кормові наповнювачі з розрахунку: мишам – 5 г/добу; щурам – 20 г/добу. По мірі поїдання проводили спостереження за його повнотою.

Встановлено: Отриманий корм щурі поїдають охоче, повністю. При одночасному задаванні, в окремих переносних годівницях, стандартного гранульованого корму і кормових субстратів виробника, гризуни надають перевагу останнім. На п'ятий день задавання середньодобова повнота поїдання зросла на 35 % для мишей і 56 % – для щурів і склала 6,75 г та 31,2 г, відповідно, що свідчить про кормову привабливість запропонованого раціону.

Наступний етап досліджень передбачав проведення клінічного огляду дослідних щурів.

Встановлено. Гризуни клінічно здорові. Середня частота дихальних рухів за хвилину в нормі – 115. Відхилень температурних показників немає і в середньому становить 38,2 °С. Вгодованість в нормі і вище, середня маса зросла до 244,6 г. Для дослідження гематологічних показників виконано пункцію хвостової вени одного самця. Формені елементи крові в межах норми: еритроцити – 7,2 млрд/л, лейкоцити – 11,0 млн/л, тромбоцити – 490 млн/л.

Дослідну групу розділено на рівні частини і переведено на згодовування отруйної принади обох препаративних форм. Аналогічні дії виконано з мишами.

Встановлено. На другу добу у піддослідних щурів відмічено незначне гальмування поведінкових реакцій, часті підходи до поїлок. Температурні показники – в межах норми. Зафіксовано незначне збільшення частоти дихальних рухів – на 10 одиниць в середньому. У піддослідних мишей клінічних змін не виявлено.

На третю добу середня частота дихальних рухів зросла до 155 одиниць на хвилину. У тварин проявлялася тенденція до зростання частоти серцевих скорочень – тахікардії на 8,95 %. У двох клітках з щурами – відмова від корму, в інших зниження поїдання корму на 35%. В одного щура видиме підтікання з носового отвору, шерсть настовбурчена, навколо анального

отвору – сліди підшкірної кровотечі, реакція на дотик відсутня. У піддослідних мишей клінічних змін не виявлено, корм з'їдено.

З хвостової вени клінічно-хворих щурів і щурів з контрольної групи відібрано кров для аналізу, результати якого наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Клінічні показники крові щурів до і після дії принади (M±m, n=3)

Показники	До експерименту	Дослід	Контроль
Еритроцити, Г/л	9,10±0,01	4,25±0,01	8,55±0,01
Лейкоцити, Г/л	12,50±0,01	27,33±0,03	14,00±0,01
Тромбоцити, Г/л	465,05±3,11	280,09±3,21	487,89±2,01
Гемоглобін, г/л	135,01±0,05	115,25±5,01	135,25±0,06
Тромбоцит, %	0,173±0,01	0,178±0,02	0,180±0,01
Гематокрит, %	47,45±0,01	37,44±0,04	46,12±0,02
ШОЕ, мм/год	2,91±0,01	4,00±0,01	2,43±0,01

За показниками крові встановлено анемію, лейкопенію, тромбоцитопенічну пурпуру, характерну для запальних процесів в дихальних шляхах та шлунково-кишковому тракті.

Щурів піддано евтаназії для проведення патанатомічного розтину. Виявлено інтерстиціальну пневмонію, розрив латеральних венул лівого стегна, кардіопатію.

За сумою анамнестичних даних і результатів розтину досліджуваної тварини встановлено, що прогноз одужання був несприятливий. На п'яту добу усі піддослідні щури загинули.

Результати морфометричних досліджень внутрішніх органів щурів за впливу препарату «Біосан» наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Морфометрія внутрішніх органів, г (M±m, n=3)

Органи	Дослід	Контроль
Серце	3,7±0,1	3,1±0,1
Легені	6,5±0,1	5,3±0,1
Печінка	39,9±0,4	34,6±0,3
Нирки	7,5±0,1	6,9±0,1
Селезінка	7,1±0,2	4,9±0,1

У піддослідних мишей з'явилися ознаки анемії (синюшність слизових) і порушення поведінкових реакцій, зниження апетиту або відмова від корму.

Піддослідні миші загинули на 7-8 добу. Труп тварин синюшні, здуті, з ознаками кардіопатій та патологій ШКТ.

Результати гістологічних досліджень та морфометричних показників в органах і тканинах свідчать, що початкові зміни відбуваються в імунних органах (лімфовузлах та селезінці), а далі в патологічний процес втягуються легені, серце, нирки, печінка та інші органи (рис. 1-4).



Рис. 1. набряк та злушення ендотелію судин

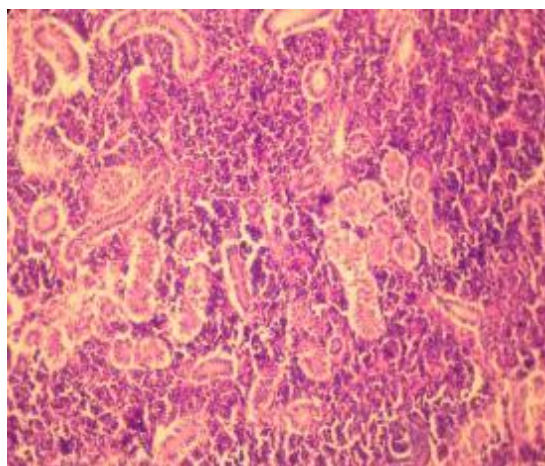


Рис. 2. Інтерстиціальний гломерулонефрит

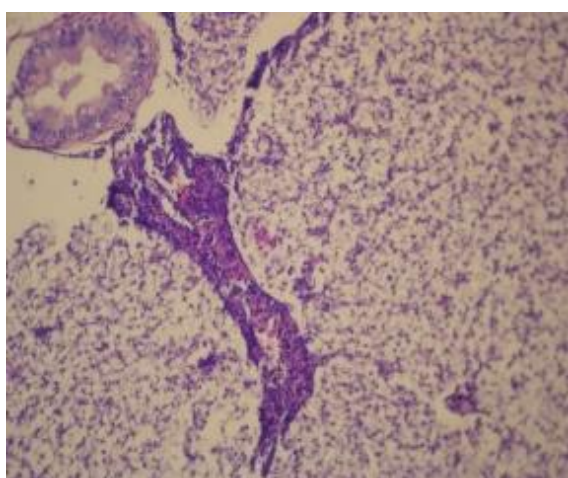


Рис. 3. Дистрофія печінки

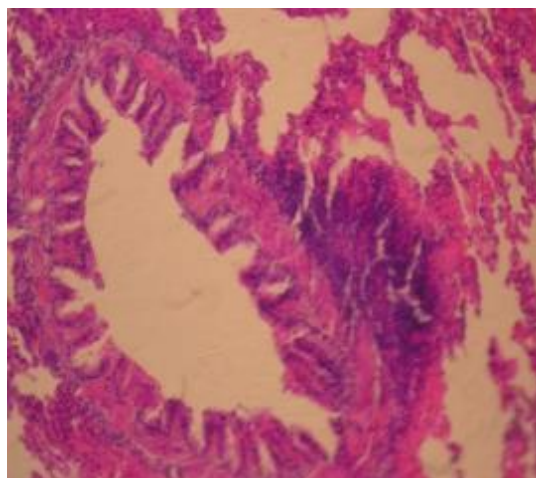


Рис. 4. Проліферація клітин в легенях

Токсичність та небезпечність засобу. Діюча речовина принади – бромадіалон технічний 96,0 % за параметрами гострої токсичності до шлунку належить до надзвичайно небезпечних речовин (1 клас небезпеки згідно з ДСанПіН 8.8.1.2.002-98). DL_{50} при одноразовому введенні в шлунок щурів складає 1,125 мг/кг, мишей – 1,75 мг/кг, кролів – 1,00 мг/кг, собак – 10 мг/кг, свиней – 3 мг/кг, курчат – 5 мг/кг; має надзвичайно високу кумулятивну властивість.

Засіб «Принада для знищення щурів і мишей «Біосан» виробляють з концентрату «Бромадіалон, 1,0 %, розчин», який за параметрами гострої оральної та дермальної токсичності відноситься до 2-го класу високо небезпечних сполук відповідно до ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 та СОУ 85.2-37-736:2011; інгаляційної небезпеки не являє (діюча речовина не летка речовина), але має надзвичайно виражену кумулятивну властивість (НОСТ 12.1.007-76, 1982; СОУ 85.2-37-736:2011, 2011; Sachuk et al., 2020).

Засіб «Принада для знищення щурів і мишей «Біосан» належить до помірно небезпечних сполук. DL_{50} при ентеральному шляху надходження в організм щурів орієнтовно становить 335-370 мг/кг, тобто відповідно до вимог ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 – 3 клас небезпеки. Концентрат має високу кумулятивну активність; проявляє слабо виражену резорбтивну дію при попаданні на шкіру (DL_{50} епідермальна для кролів – 2000 мг/кг); не подразнює шкіру та слизові оболонки очей, не виявляє сенсibiliзуючих властивостей,

інгаляційної небезпеки не становить. Принади, виготовлені на його основі, з кінцевим вмістом ДР – 0,005 %, мало небезпечні, але мають кумулятивні властивості.

ВИСНОВКИ

При випробуванні «Принади для знищення щурів і мишей «Біосан», вона мала виражену родентицидну дію. У дозуваннях, рекомендованих виробником, біологічна ефективність на щурах на 5-ту добу і на мишах – на 8-му добу склала 100 %. Засіб «Принада для знищення щурів і мишей «Біосан» належить до помірно небезпечних сполук. DL_{50} при ентеральному шляху надходження в організм щурів орієнтовно становить 335-370 мг/кг, тобто відповідно до вимог ДСанПіН 8.8.1.2.002-98 – 3 клас небезпеки. Препарат рекомендовано для клінічних випробувань в побутових та виробничих умовах.

Перспективи досліджень. У перспективі планується провести комплексну дератизацію із застосуванням препарату «Принада для знищення щурів і мишей «Біосан».

References

Antonov, B.Y. (1989). *Laboratornye yssledovaniya v veterinaryu: Spravochnyk*. [Laboratory Research in Veterinary Medicine: Handbook]. M.: Ahropromyzzdat, 320. [in Russian].

Borba s hryzunamy v naselennykh punktakh, na zheleznodorozhnom, vodnom, vozdushnom transporte: Metodicheskiye ukazaniya. (2011). [Rodent control in settlements, on railway, water, air transport: Methodological guidelines] M.: Federalnyi tsentr hyhyeny y epydemyolohyy Rospotrebnadzora, 47. [in Russian].

Demchuk, M.V., Chornyi, M.V., Vysokos, M.P., & Pavliuk, Ya.S. (1996). *Hihiena tvaryn*. [Animal hygiene]. K.: Urozhai, 384. [in Ukrainian].

Demchuk, M.V., Chornyi, M.V., Zakharenko, M.O., & Vysokos, M.P. (2006). *Hihiena tvaryn*. [Animal hygiene]. Kh.: Espada, 519. [in Ukrainian].

Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2004). [State Pharmacopoeia of Ukraine] *DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 1-e vyd., Dopovnennia 1*. Kharkiv : RIREH, 520. [in Ukrainian].

Directive EEC CVMP/VICH/393388/06 Target Animal Safety: Pharmaceuticals Sep. 2008.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe (1986). Strasbourg, 52.

HOST 12.1.007-76. SSBT. (1982). *Vrednye veshchestva. Klassyfykatsiya y obshchye trebovaniya bezopasnosti*. [Harmful substances. Classification and general safety requirements]. [Vved. 1977-01-01; Yzmenen № 1; Pereydzan 01.12.81]. M.: Yzd-vo standartov, 6. [in Russian].

Kuleshova, M.Y., Huseva, L.N., Syvytskaia, O.K. (1989). *Analiz lekarstvennykh form yzghotavlevaemykh v aptekakh*. [Analysis of dosage forms manufactured in pharmacies]. M.: Medytsyna, 223. [in Russian].

Pokrovskiy, A.A. (1969). *Byokhymicheskiye metody issledovaniya v klynyke* [Biochemical research methods in the clinic]. M.: Medytsyna, 652. [in Russian].

Rokytskyi, P.F. (1973). *Byolohycheskaia statystyka*. [Biological statistics] Mynsk: Vysheishaia shkola, 318. [in Russian].

Sachuk, R.M., Stravskiy, Ya.S., Portukhai, O.I., & Boltyk, N.P. et al. (2020). *Rekomendatsii shchodo kompleksnoi deratyzatsii tvarynnytskykh prymishchen*. [Recommendations for complex deratization of livestock premises]. Kyiv: Ahrarna nauka, 32. [in Ukrainian].

SOU 85.2-37-736:2011 (2011). *«Preparaty veterinary. Vyznachennia hostroi toksychnosti»* [Veterinary drugs. Determination of acute toxicity]. K.: Minahropolityky Ukrainy, 16. [in Ukrainian].

Stefanov, O., Bukhtiarova, T., Kovalenko, V. et al. (2009). *Nastanova ST-NMOZU 42-6.0:2008. Likarski zasoby. Nalezhna laboratorna praktyka (vydannya ofitsiine)*. [Guidelines of ST-

NMOZU 42-6.0: Medicines. Good laboratory practice (official publication)]. K. : Morion, 37-68. [in Ukrainian].

WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic resource] <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

Zakon Ukrainy «Pro vnesennia zmin do Zakonu Ukrainy «Pro veterynarnu medytsynu». [Law of Ukraine «On Amendments to the Law of Ukraine» On Veterinary Medicine», November 16]. 16 lystopada 2006 r. № 361-V. [in Ukrainian].

Zapadniuk, Y.P., Zapadniuk, V.Y., Zakharyia, E.A., Zapadniuk, B. V. (1983). Laboratornye zhyvotnye. Razvedenye, soderzhanye, yspolzovanye v eksperymente: [Uchebnoe posobye]. [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment: [Tutorial] K.: Vyshcha shkola, 383. [in Ukrainian].