

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ КУМУЛЯЦИИ ВОДНОГО РАСТВОРА ХЕЛАТНОГО КОМПЛЕКСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

Наталья Юрьевна Югатова^{1✉}, Марина Дмитриевна Назарова², Роман Олегович Васильев³,
Дмитрий Александрович Саврасов⁴

^{1,2,3}Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁴Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I, г. Воронеж,
Российская Федерация

¹канд.ветеринар.наук, доц., доцент кафедры ветеринарной гигиены и радиобиологии,
makrinova.73@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0139-3083

²аспирант кафедры ветеринарной гигиены и радиобиологии, marina.1741999@gmail.com

³канд.биол.наук, доц., доцент кафедры ветеринарной гигиены и радиобиологии, veterenar4ik@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-6564-7791

⁴канд.ветеринар.наук, доц., заведующий кафедрой терапии и фармакологии, dmitrij-savrasov@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-1293-2249

РЕФЕРАТ

В работе описано результаты изучения кумулятивных свойств водного раствора хелатного комплекса микроэлементов для внутримышечного введения. Было сформировано 2 группы животных: первой группе внутримышечно вводили воду для инъекций, животным второй опытной группы – водный раствор хелатного комплекса микроэлементов, содержащим в своем составе: железо, марганец, медь, селен, и йод. Расчет дозы производили на основании установленной в предыдущей серии опытов, в первые четверо суток проведения эксперимента доза вводимого препарата составила 0,1 от ЛД₅₀ (90,7±0,63 мг/кг). Затем, согласно рекомендациям по степени кумуляции, дозу увеличивали в 1,5 раза каждые четверо суток. За животными было установлено ежедневное наблюдение, в ходе которого отмечали клинические проявления, оценивали выживаемость, а также результаты макроскопического визуального осмотра изменений во внутренних органах.

Ключевые слова: крысы, коэффициент кумуляции, хелатный комплекс микроэлементов, железо.

Для цитирования: Югатова Н.Ю., Назарова М.Д., Васильев Р.О. и др. Определение степени кумуляции водного раствора хелатного комплекса микроэлементов для животных / Н.Ю. Югатова, М.Д. Назарова, Р.О. Васильев, Д.А. Саврасов // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2025. №1. с. 107-111. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.1.107>

DETERMINATION OF THE DEGREE OF ACCUMULATION OF AN AQUEOUS SOLUTION OF A CHELATED COMPLEX OF TRACE ELEMENTS FOR ANIMALS

Natalia Yu. Yugatova^{1✉}, Marina D. Nazarova², Roman O. Vasiliev³, Dmitry Al. Savrasov⁴

^{1,2,3}St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I, Voronezh, Russian Federation

¹Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Veterinary Hygiene and Radiobiology, makrinova.73@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0139-3083

²graduate student of the Department of Veterinary Hygiene and Radiobiology, marina.1741999@gmail.com

³Candidate of Biological Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Veterinary Hygiene and Radiobiology, veterenar4ik@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6564-7791

⁴Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapy and Pharmacology, dmitrij-savrasov@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-1293-2249

ABSTRACT

The paper describes the results of studying the cumulative properties of an aqueous solution of a chelated complex of trace elements for intramuscular administration. Two groups of animals were formed: the first group was injected intramuscularly with water for injection, and the animals of the second experimental group were given an aqueous solution of a chelated complex of trace elements containing iron, manganese, copper, selenium, and iodine. The dose was calculated based on the dose established in the previous series of experiments, in the first four days of the experiment, the dose of the administered drug was 0.1 of LD₅₀ (90.7± 0.63 mg / kg). Then, according to the recommendations for the degree of accumulation, the dose was increased 1.5 times every four days. The animals were monitored daily, during which clinical manifestations were noted, survival was assessed, as well as the results of a macroscopic visual examination of changes in internal organs.

Key words: rats, accumulation coefficient, chelated complex of trace elements, iron.

For citation: Yugatova N.Yu., Nazarova M.D., Vasiliev R.O., Savrasov D.A. Determination of the degree of cumulation of an aqueous solution of a chelate complex of microelements for animals. Legal regulation in veterinary medicine. 2025;1: 107-111. (in Russ.) <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.1.107>

ВВЕДЕНИЕ

Используемые в кормлении поголовья рационы, возраст и физиологическое состояние животных, факторы внешней среды отражаются на элементном статусе и трансфере микроэлементов в продукцию. При несбалансированном минеральном питании развиваются патологические состояния организма, именуемые «микроэлементозами» [2, 8].

Современная ветеринария предусматривает применение довольно широкого комплекса лекарственных препаратов и кормовых добавок. Однако, расширение области применения многих веществ является крайне важной и актуальной задачей. В частности, в вопросах поиска средств, обладающих не только терапевтическим или профилактическим эффектом при гипомикроэлементозах, но и радиозащитными свойствами [1, 4].

Согласно результатам исследований отечественных и зарубежных авторов, дефицит селена наиболее сказывается на функциях нейтрофилов. В экспериментальных исследованиях показано, что нейтрофилы у селендефицитных животных отличаются сниженной бактерицидной активностью именно вследствие уменьшения в них активности фермента ГП (фермент глутатионпероксидаза) [3, 6].

Считается, что наиболее часто при тяжелых заболеваниях следует ожидать развитие нарушений со стороны цинка (Zn), меди (Cu), марганца (Mn), селена (Se), йода (I), железа (Fe) и кобальта (Co). Учитывая, что многие микроэлементы входят в состав ферментов, катализирующих биохимические реакции в организме животных, важнейшим является не только динамический контроль за уровнем отдельных микроэлементов в плазме крови (или других тканях), но и определение активности данных ферментов [5, 7, 9].

В учении о кумуляции, как и в любой другой научной теории, известные грани проблемы все еще остаются предметом исследования. Однако к важнейшим и принципиально разрешимым задачам относится обобщенная квалитетическая оценка кумулятивных свойств веществ в токсикологическом эксперименте по качественным и количественным характеристикам [10].

Учитывая эти факторы, доклинические испытания лекарственных средств для ветеринарного применения – неотъемлемая часть комплекса исследований, по фармако-токсикологической оценке, перспективных препаратов, а изучение кумулятивных свойств действующего вещества обязательный ее этап, направленный на прогнозирование отдаленных последствий для организма животного в процессе их использования. Исследование кумулятивных свойств вещества позволяет не только установить количественные параметры кумуляции, но и составить представление о преимущественно поражаемых органах и системах, а также о глубине этих поражений.

Актуальность нашего исследования состоит в том, что расширение арсенала кормовых добавок и препаратов для применения в новом качестве (радиотерапевтические средства), позволит ветеринарному специалисту, в случае воздействия радиоактивного фактора на животных, экстренно

включить их в протокол лечения исходя из физиологических потребностей животных и биогеохимической ситуации в конкретном регионе.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение коэффициента кумуляции водного раствора хелатного комплекса микроэлементов для животных. Объектом нашего исследования был водный раствор хелатного комплекса микроэлементов; предметом выступали кумулятивные свойства препарата и клинические проявления у крыс на фоне внутримышечного введения объекта исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводились на 20 самцах белых лабораторных аутбредных крыс, массой $182 \pm 7,4$ г, в возрасте 3-4 месяца. Все животные были доставлены из питомника «Рапполово» филиала НИЦ «Курчатовский Институт» – ПИЯФ – ПЛЖ. Перед началом эксперимента животные прошли карантин в течение 14 суток. Условия содержания животных отвечали требованиям нормативно-правовой документации (ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014). Температура в помещении вивария составила $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $55 \pm 5\%$, приточно-вытяжная вентиляция обеспечивала оптимальную кратность воздухообмена (вытяжка-8; приток-10) концентрации аммиака и углекислоты в воздухе не превышали установленных нормативными документами параметров. Кормление гранулированным комбикормом для содержания лабораторных животных ЛБК-120 проводили в строго фиксированное время, доступ к воде был свободный. Все манипуляции проводились в утренние часы.

В рамках эксперимента мы изучали кумулятивные свойства водного раствора хелатного комплекса микроэлементов для внутримышечного введения, содержащего в своем составе микроэлементы, мг/мл: железо – 3,0; марганец – 0,6; медь – 0,06; селен – 0,03; йод – 0,09. Стерильность комплекса микроэлементов обеспечивалась автоклавированием при температуре 120°C в течение 8 минут.

Кумулятивные свойства хелатного комплекса микроэлементов определяли по классической методике, разработанной LimR. et al. (1961). С этой целью крысам первой опытной группы внутримышечно вводили водный хелатного комплекса микроэлементов. При расчете дозы принимали 0,1 части от условной ЛД₅₀ ($907 \pm 0,63$ мг/кг), установленной в первой серии опытов по оценке острой токсичности, что составило 90,7 мг/кг массы. Затем каждые последующие четверо суток вводимая доза увеличивалась в 1,5 раза от предыдущих ежедневно вводимых доз (Таблица 1).

Для оценки кумулятивных свойств исследуемого комплекса микроэлементов была сформирована группа из 10 животных. Для контроля проведения опыта была сформирована группа крыс, которым внутримышечно вводили воду для инъекций в эквивалентных объемах. За животными было установлено наблюдение в течение 28 суток. Коэффициент кумуляции рассчитывался по формуле 1:

Таблица 1. Оценка кумулятивных свойств водного раствора хелатного комплекса микроэлементов
Table 1. Evaluation of the cumulative properties of an aqueous solution of a chelate complex of microelements

Дни введения	Число животных	Доля от LD ₅₀	Суточная доза, мг/кг	Содержание микроэлементов в суточной дозе, мг	Суммарная доза, мг/кг	Содержание микроэлементов, в суммарной дозе, мг
1-4	10	0,1	90,7	Fe-27,21; Mn-5,44; Cu-2,75; Zn-15,23; Co-0,54; Se-0,27; I-0,81	362,8	Fe-108,84; Mn-21,76; Cu-11,0; Zn-60,92; Co- 2,16; Se-1,08; I-3,24
5-8	10	0,15	136,05	Fe-40,81; Mn-8,16; Cu-4,13; Zn-22,85; Co-0,81; Se-0,41; I-1,22	544,2	Fe-163,24; Mn-32,64; Cu-16,52; Zn-91,4; Co- 3,24; Se-1,64; I-4,88
9-12	10	0,22	204,1	Fe-62,22; Mn-12,24; Cu-6,2; Zn-34,28; Co-1,22; Se-0,62; I-1,83	816,4	Fe-248,88; Mn-48,96; Cu-24,8; Zn-137,12; Co- 4,88; Se-2,48; I-7,32
13-16	10	0,34	306,2	Fe-93,33; Mn-18,36; Cu-9,3; Zn-51,42; Co-1,83; Se-0,93; I-2,74	1224,8	Fe-373,32; Mn-73,44; Cu-37,2; Zn-205,68; Co- 78,08; Se-3,72; I-10,96
17-20	10	0,50	459,3	Fe-139,9; Mn-27,54; Cu-13,95; Zn-77,13; Co- 2,75; Se-1,39; I-4,11	1837,2	Fe-559,6; Mn-110,16; Cu-55,8; Zn-308,52; Co- 11,0; Se-5,56; I-16,44
21-24	10	0,75	689,0	Fe-209,85; Mn-41,31; Cu-20,92; Zn-115,7; Co- 4,12; Se-2,08; I-6,16	2756,0	Fe-839,4; Mn-165,24; Cu-83,68; Zn-462,8; Co- 16,48; Se-8,32; I-24,64
25-28	10	1,12	1033,5	Fe-314,8; Mn-61,97; Cu-31,38; Zn-173,5; Co- 6,18; Se-3,12; I-9,24	4134,0	Fe-1259,2; Mn-247,9; Cu-125,5; Zn-694,0; Co- 24,7; Se-12,5; I-36,96

$$K_{\text{кум}} = \frac{LD_{50}^x}{LD_{50}^a}; (1)$$

где K_{кум} — коэффициент кумуляции;

LD₅₀^x — суммарная доза вещества, вызывающая гибель при многократном введении;

LD₅₀^aDL₅₀;1 — доза вещества, вызывающая гибель 50% животных при однократном введении.

Полученные данные подвергали статистической обработке. Проводили исследование внутренних органов путем визуального осмотра и измерения массового коэффициента (мг/100 г).

При проведении эксперимента соблюдались этические принципы обращения с лабораторными животными, требования которых указаны в приказе Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики”, “Этическом кодексе” (1985), включающем раздел “Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных”, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно наблюдениям у животных контрольной группы (внутримышечное введение воды для инъекций) в динамике опытного этапа изменений клинико-физиологического состояния не отмечалось.

Животным опытной группы препарат вводили по схеме, представленной в таблице.

При исследовании кумулятивных свойств водного раствора хелатного комплекса микроэлементов в период проведения эксперимента гибели животных не регистрировалось. У некоторых крыс на 12 сутки наблюдений отмечалось снижение активности, снижение потребления корма, однако спустя 20-30 минут поведение нормализовалось.

На протяжении последующих 16 суток наблюдения от начала проведения исследования, отмечали более выраженное проявление указанных признаков, продолжительность которых увеличилась до 60-80 минут, с последующим восстановлением нарушенных функций. Вероятно, эта реакция была обусловлена стресс-фактором на фоне проведения манипуляции и увеличением объема вводимого раствора хелатного комплекса микроэлементов.

К 20 суткам выполнения испытания у крыс, когда суточная доза введенного препарата составила 459,3 мг/кг отмечались клинические проявления, которые заключались в угнетении кормовой и водной возбудимости, учащении дыхания, у некоторых крыс наблюдалась диарея, что вероятно объясняется профицитом железа, избыток которого включается в ферментативные процессы и вмешивается окислительное фосфорилирование приводя к метаболическому ацидозу компенсированного типа. Однако, дальнейшее повышение дозировки препарата не вызывало гибели крыс. На 28 сутки эксперимент был прекращен, в связи с тем, что объем вводимого препарата достиг максимально допустимых значений при внутримышечном введении для крыс.

По результатам данных, полученных в ходе

эксперимента был рассчитан коэффициент кумуляции по формуле 1, который был равен 4,5.

Макроскопическое исследование внутренних органов показало, что у опытных крыс, получавших дотации водного раствора хелатного комплекса микроэлементов внутримышечно не имели выраженных отличий от результатов осмотра у животных, которым водили воду для инъекций. При исследовании мест инъекций (четырёхглавая мышца бедра) отмечали наличие медикаментозного инфильтрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутримышечное введение водного раствора хелатного комплекса микроэлементов в течение 28 суток не привело к гибели животных опытных групп. У крыс, получавших дотации препарата отмечали ответную реакцию на стресс-фактор,

вызванный манипуляцией. К 20 суткам наблюдений у некоторых животных регистрировали расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, как вероятного побочного эффекта, вызванного значительными дозами железа, что можно корректировать уменьшением содержания в препарате микроэлемента при дальнейших исследованиях.

В рамках опыта была определена суммарная доза вещества, и был рассчитан коэффициент кумуляции, числовое значение которого составило 4,5. Таким образом согласно классификации химических веществ по кумуляции в организме животного по Л.И. Медведю, исследуемый водный раствор хелатного комплекса микроэлементов относится к 4 группе веществ со слабо выраженной степенью кумуляции, что позволяет использовать препарат в течение длительного времени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ нормативных документов, регламентирующих требования к проведению доклинических исследований ветеринарных препаратов / С. В. Герасимов, В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2020. № 3. С. 27-29. DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27
2. Душенина О.А., Карпенко Л.Ю., Васильева С.В. и др. Влияние минеральной добавки «Хелавит С» на гематологические показатели у белых лабораторных крыс // Генетика и разведение животных. 2023. № 2. С. 78-84. DOI 10.31043/2410-2733-2023-2-78-84
3. Трушкин В.А., Ковалев С.П., Никитина А.А. и др. Влияние препарата "Витол-86" на прирост массы тела перепелов / В.А. Трушкин, С.П. Ковалев, А.А. Никитина, А.П. Вотинцева // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 16 ноября 2018 года / Редколлегия: Стекольников А. А. (отв. редактор), Карпенко Л. Ю. (зам. отв. редактора), Иванов В. С., Токарев А. Н., Лукина Ю.Н., Пристач Л. Н., Трушкин В. А., Бахта А. А., Полистовская П. А. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. 2018. С. 103-104.
4. Трушкин В.А., Ковалев С.П., Никитина А.А. и др. Влияние препарата "Витол-86" на прирост массы тела перепелов / В.А. Трушкин, С.П. Ковалев, А.А. Никитина, А.П. Вотинцева // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 16 ноября 2018 года / Редколлегия: Стекольников А. А. (отв. редактор), Карпенко Л. Ю. (зам. отв. редактора), Иванов В. С., Токарев А. Н., Лукина Ю.Н., Пристач Л. Н., Трушкин В. А., Бахта А. А., Полистовская П. А. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. 2018. С. 103-104.
5. Полистовская П.А., Карпенко Л.Ю., Махнин И.А. и др. Дехорионизация эмбрионов *Danio rerio* для оценки острой токсичности органоминеральных хелатных комплексов / П. А. Полистовская, Л. Ю. Карпенко, И. А. Махнин, О. Ю. Ажикина // Международный вестник ветеринарии. 2024. № 1. С. 99-105. DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.1.99.
6. Крячко О.В. и др. Коррекция функционального состояния регулирующих систем организма собак при воздействии стресс-факторов окружающей среды / О. В. Крячко, Л. А. Лукоянова, В. Н. Гапонова // Международный вестник ветеринарии. 2021. № 4. С. 172-176. DOI 10.52419/issn2072-2419.2021.4.172
7. Калюжная Т.В., Орлова Д.А., Карпенко Л.Ю. и др. Мониторинг содержания тяжелых металлов и селена в комбикормах для продуктивных животных и птицы / Т. В. Калюжная, Д. А. Орлова, Л. Ю. Карпенко [и др.] // Международный вестник ветеринарии. 2023. № 1. С. 148-153. DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.1.148
8. Гапонова В.Н., Трошин Е.И., Васильев Р.О. и др. Содержание активных радионуклидов в воде Волго-Вятского региона Российской Федерации / В.Н. Гапонова, Е.И. Трошин, Р.О. Васильев [и др.] // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 28-31 января 2020 года. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. 2020. С. 26-28.
9. Токарева О. А. и др. Оценка кумулятивных свойств антибиотика на основе доксициклина и тилозина / О.А. Токарева, А.М. Лунегов, А.Н. Токарев // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : сборник научных трудов. Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины. 2022. Том № 153. С. 56-58.
10. Rothstein, S. Microelements in the diets of laying hens: 5 facts why you should use chelated microelements / S. Rothstein // Effective animal husbandry. 2021. No. 2(168). pp. 64-67.

REFERENCES

1. Gerasimov S.V., Ponomarev V.S., Andreeva N.L. et al. Analysis of regulatory documents governing the requirements for preclinical studies of veterinary drugs. Issues of regulatory framework in veterinary medicine.

2020;3: 27-29. DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27

2. Dushenina O.A., Karpenko L.Yu., Vasilyeva S.V. et al. The effect of the mineral supplement "Helavit S" on hematological parameters in white laboratory rats. Genetics and animal breeding. 2023;2:78-84. DOI 10.31043/2410-2733-2023-2-78-84

3. Trushkin V.A., Kovalev S.P., Nikitina A.A., Votintseva A.P. The effect of the drug "Vitol-86" on body weight gain in quails. Proceedings of the national scientific conference of the faculty, researchers and postgraduate students of the St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, St. Petersburg, November 16, 2018 / Editorial board: Stekolnikov A. A. (editor-in-chief), Karpenko L.Yu. (deputy editor-in-chief), Ivanov V.S., Tokarev A.N., Lukina Yu.N., Pristach L.N., Trushkin V.A., Bakhta A.A., Polistovskaya P.A.. St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine. 2018, pp. 103-104.

4. Trushkin V.A., Kovalev S.P., Nikitina A.A., Votintseva A.P. The effect of the drug "Vitol-86" on body weight gain in quails. Proceedings of the national scientific conference of the faculty, researchers and postgraduate students of the St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, St. Petersburg, November 16, 2018 / Editorial board: Stekolnikov A. A. (editor-in-chief), Karpenko L. Yu. (deputy editor-in-chief), Ivanov V.S., Tokarev A.N., Lukina Yu.N., Pristach L.N., Trushkin V.A., Bakhta A.A., Polistovskaya P.A.. St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine. 2018. pp. 103-104.

5. Polistovskaya P.A., Karpenko L.Yu., Makhnin I.A., Azhikina O.Yu. Dechorionization of *Danio rerio* embryos to assess the acute toxicity of organomineral chelate complexes. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2024; 1: 99-105. DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.1.99

6. Kryachko O.V., Lukyanova L.A., Gaponova V.N. Correction of the functional state of the regulatory systems of the dog's body when exposed to environmental stress factors. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2021;4: 172-176 DOI 10.52419/issn2072-2419.2021.4.172

7. Kalyuzhnaya T.V., Orlova D.A., Karpenko L.Yu. et al. Monitoring the content of heavy metals and selenium in compound feed for productive animals and poultry. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2023;1:148-153. DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.1.148

8. Gaponova V.N., Troshin E.I., Vasiliev R.O. et al. The content of active radionuclides in the water of the Volga-Vyatka region of the Russian Federation. Proceedings of the national scientific conference of the faculty, researchers and postgraduate students of the St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, St. Petersburg, January 28-31, 2020. St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine. 2020. pp. 26-28.

9. Tokareva O. A. Evaluation of the cumulative properties of an antibiotic based on doxycycline and tylosin / O. A. Tokareva, A. M. Lunegov, A. N. Tokarev // Actual problems of veterinary medicine: collection of scientific papers. St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine. 2022. Vol. 153. pp. 56-58.

10. Rothstein S. Microelements in the diets of laying hens: 5 facts why you should use chelated microelements / S. Rothstein // Effective animal husbandry. 2021; 2(168): 64-67.

Поступила в редакцию / Received: 28.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 27.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2025