

4. ЯКІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРОДУКЦІЇ ТВАРИННИЦТВА. ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНА ЕКСПЕРТИЗА. ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619:615.27.099:546.32'264-384.1.03:636.932

DOI [10.36016/VM-2025-111-11](https://doi.org/10.36016/VM-2025-111-11)

ТОКСИКОЛОГІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ НАТРІЮ БІКАРБОНАТУ ДЛЯ ЛАНЕЙ ЄВРОПЕЙСЬКИХ: ЕМБРІОТОКСИЧНІСТЬ, ТЕРАТОГЕННІСТЬ І КАНЦЕРОГЕННІСТЬ

Велесик Т. А., Агеев М. В., Пономаренко В. Ю.

*Рівненський державний гуманітарний університет,
Рівне, Україна, e-mail: tanja-excite@ukr.net*

Супрович Т. М., Карчевська Т. М., Керничний С. П.

*Заклад вищої освіти «Подільський державний
університет», Кам'янець-Подільський, Україна*

Дмитрів О. Я.

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

Пономарьова С. А.

*Державний науково-дослідний контрольний інститут
ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна*

Шнайдер В. Л., Захарін В. В.

Поліський національний університет, Житомир, Україна

У роботі представлено результати комплексної токсикологічної оцінки ветеринарного препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) за його введення лабораторним тваринам. «Ацидостоп» — препарат, який забезпечує відновлення лужного стану крові у ланей європейських. За його внутрішньовенного введення підвищується вміст бікарбонату в плазмі, зв'язуються іони водню і збільшується рН (буферна дія), поповнюється об'єм циркулюючої крові у разі її втрати; сприяє розчиненню слизу за катарів органів дихання; має відхаркувальну та діуретичну дію, що сприяє виведенню токсинів з організму. Дослідження проводили з метою визначення ембріотоксичності, тератогенності та потенційної канцерогенності препарату, оскільки ці показники є ключовими для оцінки безпечності ветеринарних засобів, особливо у період вагітності тварин. Досліди виконані на білих щурах та мишах. Препарат вводили підшкірно у терапевтичній дозі 2,5 мл/кг маси тіла та п'ятикратній дозі 12,5 мл/кг маси тіла в різні періоди ембріогенезу: передімплантаційний, період імплантації та органогенезу, а також у період розвитку плоду. Показники загальної, доімплантаційної та постімплантаційної ембріональної летальності, стан плаценти, розвиток кісткової тканини та внутрішніх органів плоду оцінювали відповідно до загальноприйнятих методик. Канцерогенність визначали за мікроядерним тестом на білих нелінійних мишах. Результати дослідження показали, що у терапевтичній дозі препарат не чинить ембріотоксичну, мутагенну та тератогенну дії. Водночас введення п'ятикратної дози у перший період вагітності призводило до достовірного підвищення загальної та доімплантаційної летальності, що потребує обережності за його застосування вагітним тваринам. Канцерогенна дія препарату не виявлена: частка поліхроматофільних еритроцитів з мікроядрами у кістковому мозку мишей залишалася в межах фізіологічної

норми (0,117–0,133 %). Отримані дані свідчать, що «Ацидостоп» є безпечним для застосування у терапевтичних дозах у ветеринарній практиці, проте його використання для вагітних тварин повинно супроводжуватися суворим дотриманням рекомендованих дозувань

Ключові слова: «Ацидостоп», *Dama dama*, лабораторні тварини, щурі, миші

Сучасна ветеринарна медицина приділяє значну увагу оцінці токсикологічної безпечності лікарських засобів, оскільки їхнє застосування у тварин, особливо в період вагітності, може мати негативні наслідки для розвитку плода та репродуктивної функції [7, 11, 17]. Тератогенність, ембріотоксичність та канцерогенність ветеринарних препаратів є критично важливими параметрами, що визначають можливість їх безпечного використання [1, 5, 10]. Враховуючи інтенсивний розвиток тваринництва та підвищення вимог до якості ветеринарної допомоги, зростає необхідність у детальному вивченні дії таких засобів на організм тварин [4–6, 8, 12].

Одним із препаратів, який застосовується у ветеринарній практиці для профілактики та лікування кислотно-лужних порушень, є «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування). «Ацидостоп» — препарат, який забезпечує відновлення лужного стану крові у ланей європейських. При його внутрішньовенному введенні підвищується вміст бікарбонату в плазмі, зв'язуються іони водню і збільшується рН (буферна дія), поповнюється об'єм циркулюючої крові при її втраті, препарат сприяє розчиненню слизу при катарах органів дихання; має відхаркувальну та діуретичну дію, що полегшує виведення токсинів з організму.

Попри його ефективність, інформація про можливі ризики для організму, зокрема щодо ембріотоксичної, тератогенної та канцерогенної дії, залишається обмеженою. Дослідження таких аспектів є особливо актуальними для вагітних тварин, оскільки навіть незначні порушення на ранніх етапах ембріогенезу можуть призвести до патологій розвитку плода або підвищеної ембріональної смертності.

Метою даної роботи було провести комплексну токсикологічну оцінку препарату «Ацидостоп» при його парентеральному застосуванні на лабораторних тваринах. Особливу увагу приділено вивченню ембріотоксичності, тератогенності та канцерогенності препарату, що дозволить визначити ступінь його безпечності та обґрунтувати рекомендації щодо застосування у ветеринарній практиці, особливо у тварин у період вагітності.

Матеріали та методи. Для оцінки можливих ембріотоксичних, мутагенних і тератогенних ефектів препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) було проведено експеримент на білих статевозрілих щурах-самках із початковою масою тіла 230–250 г відповідно до методичних рекомендацій [14].

Перед початком досліджу в самок досліджували естральний цикл, а перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках. За принципом аналогів, із урахуванням маси тіла, сформовано одну контрольну та дві дослідні групи по 30 вагітних тварин у кожній; кожну групу поділено на три підгрупи по 10 тварин.

Препарат «Ацидостоп» вводили підшкірно у дозах 2,5 мл/кг (терапевтична, відповідно до листівки-вкладки) та 12,5 мл/кг (п'ятикратна терапевтична). I підгрупа отримувала препарат з 1-ї по 6-ту доби вагітності (період передімплантаційного розвитку); II підгрупа — з 6-ї по 16-ту доби (період імплантації та органогенезу); III підгрупа — з 16-ї по 20-ту доби (період фетального розвитку). Контрольним тваринам у ті ж терміни підшкірно вводили воду для ін'єкцій.

Зважування щурів здійснювали на 1, 5, 12, 16 та 20 добу вагітності. На 20-ту добу вагітних самок піддавали евтаназії під хлороформним наркозом шляхом дислокації шийних хребців. Після лапаротомії оцінювали стан внутрішніх органів, відокремлювали роги матки з яєчниками і переносили їх у чашки Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду.

За допомогою бінокулярної лупи оглядали яєчники, підраховували кількість жовтих тіл вагітності, а в рогах матки — місця імплантацій, живі та мертві плоди. Плаценти зважували, вимірювали та оцінювали їхній стан. Живі плоди зважували й визначали краніо-каудальну довжину. Приблизно половину плодів фіксували у рідині Буена для вивчення стану внутрішніх органів за методом Дж. Вільсона (після виготовлення дев'яти фронтальних розрізів). У решти плодів досліджували кісткову систему за методом Доусона. Тератогенну дію оцінювали за кількістю плодів із вадами розвитку, вираженою у відсотках від загальної кількості живих плодів.

Дослідження виконували у віварії ТОВ «ДЕВІЕ». Приміщення площею 50 м² обладнане згідно з вимогами до утримання лабораторних тварин: температура 20–24 °С, відносна вологість 40–70 %, вентиляція з 10–20 повітрообмінами на годину, освітлення з циклом «день/ніч» (12:12 год). Тварини утримувались у стандартних клітках (8 кліток 40×60 см та 2 клітки 20×40 см) із безпечних, легко дезінфікованих матеріалів.

Годування здійснювали збалансованим гранульованим кормом із необхідним співвідношенням білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і мінералів. Корми зберігалися з дотриманням вимог до якості та санітарної безпеки. Експерименти проводили відповідно до чинних нормативних документів [2, 3, 16] та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Strasbourg, 1986), з дотриманням принципів гуманного поводження з тваринами.

Результати та обговорення. Встановлено, що протягом усього періоду вагітності у самок щурів як контрольної, так і дослідних груп введення препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) не спричиняло змін у загальному клінічному стані тварин. Споживання корму та води, а також поведінкові реакції залишалися в межах фізіологічної норми. Динаміка маси тіла вагітних самок у дослідних групах достовірно не відрізнялася від показників інтактного контролю (табл. 1).

Таблиця 1 — Зміна маси тіла самок щурів упродовж вагітності під час дослідження ембріотоксичної, мутагенної та тератогенної дії препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) ($M \pm m$; $n = 90$)

Група	Доба введення	Термін спостереження / доба / маса тіла щурів, г				
		1 доба	5 доба	12 доба	16 доба	20 доба
Контроль	1–6	241,2 ± 1,59	247,6 ± 1,55	315,5 ± 1,48	356,6 ± 1,53	363,9 ± 1,65
	6–16	240,5 ± 1,77	246,3 ± 1,34	317,9 ± 1,62	357,7 ± 1,28	364,5 ± 1,52
	16–20	241,4 ± 1,50	247,8 ± 1,10	316,3 ± 1,48	356,4 ± 1,67	362,2 ± 1,83
I Дослід 2,5 мл/кг	1–6	242,0 ± 1,99	248,8 ± 1,65	318,6 ± 1,62	355,8 ± 1,89	361,2 ± 1,40
	6–16	240,6 ± 1,52	245,2 ± 1,33	316,9 ± 1,89	357,5 ± 1,45	364,3 ± 1,74
	16–20	243,8 ± 1,74	249,7 ± 1,08	315,6 ± 1,90	357,8 ± 1,83	363,5 ± 1,56
II Дослід 12,5 мл/кг	1–6	242,3 ± 1,98	248,5 ± 1,21	317,2 ± 1,63	356,1 ± 1,78	362,6 ± 1,62
	6–16	241,9 ± 1,73	247,4 ± 1,60	317,4 ± 1,85	356,5 ± 1,40	363,4 ± 1,29
	16–20	240,4 ± 1,51	246,8 ± 1,52	316,6 ± 1,56	357,4 ± 1,57	364,7 ± 1,47

Показники загальної, доімплантаційної та постімплантаційної ембріональної летальності у щурів I дослідної групи за введення терапевтичної дози (2,5 мл/кг маси тіла) та п'ятикратної (12,5 мл/кг маси тіла) препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) вірогідно не відрізнялися протягом усіх термінів вагітності, проте у II дослідній групі спостерігали підвищення загальної та доімплантаційної летальності на першому періоді вагітності (табл. 2).

Отже, виходячи з вищезазначеного, ветеринарний препарат «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), за введення у дозі 2,5 мл/кг маси тіла (терапевтична доза), не проявляє ембріотоксичної, мутагенної та тератогенної дії, проте за підвищення дози до 12,5 мл/кг маси тіла спостерігали підвищення загальної та доімплантаційної летальності на першому періоді вагітності. Тому препарат бажано з обережністю застосовувати у період вагітності і суворо дотримуватися дозування.

Оцінку потенційної канцерогенної дії препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) здійснювали шляхом проведення мікроядерного тесту — методу визначення генотоксичності за кількістю мікроядер у клітинах кісткового мозку ссавців. Дослідження виконували відповідно до методичних рекомендацій [13].

Як експериментальну модель використовували білих нелінійних мишей обох статей масою 25–26 г. Тварини утримувалися у стандартних умовах віварію: температура повітря — 18–21 °С, відносна вологість — 55–65 %, штучне освітлення, вільний доступ до корму та води.

У першій серії експерименту препарат «Ацидостоп» вводили підшкірно одноразово самцям мишей ($n = 6$) у дозах 2,5 і 12,5 мл/кг маси тіла. Забір клітинного матеріалу проводили через 24 год після введення.

Таблиця 2 — Показники ембріотоксичної та тератогенної дії препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) після підшкірного введення вагітним самкам щурів ($M \pm m$; $n = 90$)

Показники	Результати дослідження									
	Контроль					І група (2,5 мл/кг), доба введення				
	1–6	6–16	16–20	1–6	6–16	16–20	1–6	6–16	16–20	ІІ група (12,5 мл/кг), доба введення
Кількість вагітних самок	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Кількість жовтих тіл	10,90±0,35	10,30±0,37	9,70±0,47	10,30±0,70	9,80±0,70	10,20±0,76	10,80±0,65	10,90±0,59	10,70±0,78	
Кількість живих плодів	10,10±0,23	9,50±0,31	9,00±0,39	9,50±0,64	9,10±0,74	9,40±0,67	9,80±0,59	10,00±0,56	9,80±0,77	
Кількість мертвих та резорбованих	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	0,10±0,10	
Загальна ембріональна смертність, %	7,88±1,53	8,38±2,23	7,92±2,03	8,50±1,72	8,54±2,22	8,05±2,49	10,31±2,41	8,95±1,11	9,88±1,79	
Доімплантаційна смертність, %	7,05±1,18	7,47±1,95	6,92±1,56	7,59±1,36	7,43±1,67	7,38±2,42	9,20±2,02	8,28±1,01	8,77±1,78	
Післяімплантаційна смертність, %	0,83±0,51	0,91±0,56	1,00±0,61	0,91±0,56	1,11±0,68	0,67±0,41	1,11±0,68	0,67±0,41	1,11±0,68	
Маса плода, г	2,60±0,023	2,61±0,026	2,58±0,027	2,59±0,032	2,58±0,025	2,57±0,026	2,60±0,015	2,58±0,026	2,59±0,019	
Краніо-каудальний розмір, мм	31,44±0,14	31,32±0,12	31,39±0,15	31,43±0,21	31,40±0,20	31,46±0,11	31,45±0,24	31,42±0,19	31,38±0,26	
Маса плаценти, г	0,49±0,013	0,50±0,018	0,50±0,016	0,49±0,012	0,49±0,017	0,50±0,013	0,50±0,018	0,50±0,015	0,49±0,011	
Зовнішній огляд плодів										
Кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (абс.; %)	102 (0; 0)	96 (0; 0)	91 (0; 0)	96 (0; 0)	92 (0; 0)	95 (0; 0)	99 (0; 0)	101 (0; 0)	99 (0; 0)	
Стан кісткової системи										
Кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (абс.; %)	51 (0; 0)	48 (0; 0)	45 (0; 0)	48 (0; 0)	46 (0; 0)	47 (0; 0)	49 (0; 0)	50 (0; 0)	49 (0; 0)	
Стан внутрішніх органів										
Кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (абс.; %)	102 (0; 0)	96 (0; 0)	91 (0; 0)	96 (0; 0)	92 (0; 0)	95 (0; 0)	99 (0; 0)	101 (0; 0)	99 (0; 0)	

**Розділ 4. Якість і безпечність продукції тваринництва.
Ветеринарно-санітарна експертиза. Ветеринарна фармакологія та токсикологія**

У другій серії препарат у тих самих дозах вводили самцям і самкам (n = 6) щоденно протягом п'яти діб, після чого через 24 год після останнього введення здійснювали фіксацію клітин.

Для контролю за принципом аналогів сформовано дві контрольні групи по 6 тварин у кожній: негативний контроль — вода для ін'єкцій; позитивний контроль — циклофосфамід у дозі 20 мг/кг при одноразовому введенні.

Приготування цитогенетичних препаратів виконували відповідно до вимог [9, 15]. Від кожної тварини виготовляли два препарати, які піддавали мікроскопічному цитогенетичному аналізу.

Для кожної особини оцінювали 2000 поліхроматофільних еритроцитів (ПХЕ); співвідношення нормо- та поліхроматофільних еритроцитів визначали за підрахунком 500 еритроцитів.

Критерієм позитивного результату вважали відтворюване або дозозалежне достовірне підвищення кількості ПХЕ з мікроядрами щонайменше в одній із дослідних груп порівняно з контролем. Позитивна реакція свідчить про здатність речовини індукувати хромосомні пошкодження або порушення функції мітотичного апарату клітин у ссавців.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками. Частка ПХЕ у нормі не перевищує 0,2 %. У мишей із групи негативного контролю, яким підшкірно вводили воду для ін'єкцій, цей показник становив 0,117 %, що відповідало фізіологічній нормі (табл. 3).

Таблиця 3 — Результати цитогенетичної активності препарату «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) щодо індукції мікроядер в клітинах кісткового мозку ссавців

Група тварин (препарат, доза)	№ миші	Кількість ПХЕ з мікроядрами на 1000 ПХЕ		Частка ПХЕ від усіх еритроцитів, %
		На кожну мишу	На групу в цілому	
1	2	3	4	5
Перша серія експерименту (одноразове введення)				
Миші-самці, негативний контроль (вода для ін'єкцій)	1	1	1,17 ± 0,41	0,117
	2	1		
	3	2		
	4	1		
	5	1		
	6	1		
Миші-самці, позитивний контроль (циклофосфамід в дозі 20 мг/кг маси тіла)	1	6	6,50 ± 1,64	0,650
	2	5		
	3	8		
	4	9		
	5	6		
	6	5		
Миші-самці, «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), 2,5 мл/кг маси тіла	1	2	1,17 ± 0,41	0,117
	2	1		
	3	1		
	4	1		
	5	1		
	6	1		
Миші-самці, «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), 12,5 мл/кг маси тіла	1	1	1,17 ± 0,41	0,117
	2	1		
	3	1		
	4	1		
	5	2		
	6	1		

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5
Друга серія експерименту (підшкірне введення протягом 5 діб)				
Миші-самці, негативний контроль (вода для ін'єкцій)	1	1	1,17 ± 0,41	0,117
	2	2		
	3	1		
	4	1		
	5	1		
	6	1		
Миші-самці, позитивний контроль (циклофосфамід в дозі 20 мг/кг маси тіла)	1	6	6,83 ± 1,72	0,683
	2	6		
	3	9		
	4	9		
	5	6		
	6	5		
Миші-самці, «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), 2,5 мл/кг маси тіла	1	2	1,33 ± 0,52	0,133
	2	2		
	3	1		
	4	1		
	5	1		
	6	1		
Миші-самці, «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), 12,5 мл/кг маси тіла	1	2	1,33 ± 0,52	0,133
	2	1		
	3	1		
	4	2		
	5	1		
	6	1		
Миші-самки, негативний контроль (вода для ін'єкцій)	1	1	1,17 ± 0,41	0,117
	2	1		
	3	1		
	4	1		
	5	2		
	6	1		
Миші-самки, позитивний контроль (циклофосфамід у дозі 20 мг/кг маси тіла)	1	6	7,83 ± 1,83	0,783
	2	9		
	3	9		
	4	5		
	5	9		
	6	9		
Миші-самки, «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), 2,5 мл/кг маси тіла	1	1	1,33 ± 0,52	0,133
	2	1		
	3	1		
	4	2		
	5	2		
	6	1		
Миші-самки, «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування), 12,5 мл/кг маси тіла	1	1	1,33 ± 0,52	0,133
	2	1		
	3	1		
	4	2		
	5	2		
	6	1		

У мишей групи позитивного контролю, яким вводили циклофосфамід у дозі 0,1 мл/кг маси тіла, частка поліхроматофільних еритроцитів (ПХЕ) становила 0,650–0,783 %, що підтверджує валідність тесту.

У тварин обох статей, яким протягом п'яти діб підшкірно вводили препарат «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) у терапевтичній дозі 2,5 мл/кг маси тіла та у п'ятикратній дозі 12,5 мл/кг, показник частки ПХЕ становив 0,117–0,133 %. Отримані значення не відрізнялися вірогідно як між собою, так і від показників контрольної групи, та перебували в межах фізіологічної норми (до 0,2 %).

Таким чином, за умов п'ятидобового підшкірного введення препарату «Ацидостоп» у дозах 2,5 та 12,5 мл/кг маси тіла не виявлено проявів канцерогенної або генотоксичної дії, що підтверджується відсутністю достовірних змін у частці поліхроматофільних еритроцитів (0,117–0,133 %) відносно контрольних показників.

Висновки. Ветеринарний препарат «Ацидостоп» (розчин для парентерального застосування) у терапевтичній дозі 2,5 мл/кг не виявляє ембріотоксичних, мутагенних і тератогенних властивостей. Однак при збільшенні дози до 12,5 мл/кг маси тіла у тварин спостерігалось підвищення загальної та доімплантаційної летальності у ранній період вагітності. Отже, застосування препарату в період гестації потребує обережності та суворого дотримання рекомендованого дозування.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення впливу ветеринарного препарату «Ацидостоп» на репродуктивну функцію тварин при тривалому застосуванні у терапевтичних дозах. Доцільним є проведення досліджень щодо його можливого кумулятивного ефекту, впливу на розвиток потомства у наступних поколіннях та визначення безпечності препарату, при застосуванні у високопродуктивних сільськогосподарських тварин. Також потребує уточнення вплив препарату на імунну систему та біохімічні показники крові, що дозволить комплексно оцінити його безпечність і визначити оптимальні умови використання у ветеринарній практиці.

Список літератури

1. Beedie S. L., Mahony C., Walker H. M., Chau C. H., Figg W. D., Vargesson N. Shared mechanism of teratogenicity of anti-angiogenic drugs identified in the chicken embryo model. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6, No. 1. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep30038>.
2. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*. 1986. L 358. P. 1–29. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/1986/609/oj>.
3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Strasbourg, 18 March 1986. London : H.M.S.O., 1986. 44 p.
4. Kovalenko L. V., Paliy A. P., Kornieikov O. M., Belikov K. M., Bryleva K. Y. Toxicological properties of mixtures of binary silver-copper, silver-zinc, and copper nanoparticles on cell culture model and laboratory animals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. Vol. 15, No. 3. P. 552–560. DOI: <https://doi.org/10.15421/022477>
5. Khalifa H. O., Shikoray L., Mohamed M. I., Habib I., Matsumoto T. Veterinary drug residues in the food chain as an emerging public health threat: sources, analytical methods, health impacts, and preventive measures. *Foods*. 2024. Vol. 13, No. 11. P. 1629. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13111629>.
6. Кондратюк М. Л., Гунчак В. М., Сачук Р. М. Дослідження гострої токсичності нестероїдного протизапального засобу для собак на основі целекоксибу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2024. Т. 26, No. 116. С. 200–205. DOI: <https://doi.org/10.32718/nvlvet11629>.
7. Кичан М. В. Дослідження ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності препарату для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового на білих щурах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2024. Т. 26, No. 116. С. 162–166. DOI: <https://doi.org/10.32718/nvlvet11624>.
8. Kychan M. V., Vasiv R. O., Sachuk R. M., Velesik T. A. Experimental assessment of the acute toxicity of 'Kubazol' — solution for external application based on birch tar. *One health journal*. 2024. Vol. 2, No. III. P. 15–22. DOI: <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2024-iii-02>.
9. OECD 474: In vivo Mammalian Micronucleus Test. *Nucro-Technics*. URL: <https://www.nucro-technics.com/services/genetic-toxicology/invivo-mammalianmicronucleus> (date of access: 30.07.2025).
10. Pichler L. Teratogenicity in dogs and cats — a review for practitioners and toxicologists. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*. 2007. Vol. 94, No. 9. P. 214–222. URL: https://www.wtm.at/explorer/WTM/Archiv/2007/WTM_09-10-2007_Artikel_2.pdf.

11. Сачук Р. М., Гутий Б. В., Велесик Т. А., Лико С. М., Кацараба О. А., Пепко В. О., Портухай О. І., Якута О. О. Експериментальна оцінка гострої токсичності та подразнювальної дії «БТФ плюс» — ветеринарного лікарського засобу для нормалізації обмінних процесів у тварин і птиці. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2023. Т. 25, No. 99. С. 14–21. DOI: <https://doi.org/10.32718/nvlvet-a9903>.
12. Sachuk R. M., Velesyk T. A., Pano Y. P., Katsaraba O. A., Ponomaryova S. A., Barylo B. S. Acute toxicity of the veterinary medicinal product based on meloxicam. *One health journal*. 2024. Vol. 2, No. IV. P. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2024-iv-01>.
13. Sihvola V. S03-02 Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS) in the EU regulatory context. *Toxicology letters*. 2023. Vol. 384. P. S22. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(23\)00314-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(23)00314-4).
14. Stepanova I. A., Arisov M. V., Arisova G. B. Toxicity assessment of a multicomponent antiparasitic drug in animals. *Journal of World's Poultry Research*. 2020. Vol. 10, No. 2. P. 207–215. DOI: <https://doi.org/10.36380/scil.2020.wvj27>.
15. Test No. 487: In vitro mammalian cell micronucleus test. OECD Publishing, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1787/9789264224438-en>.
16. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV: станом на 15 листоп. 2024 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
17. Сачук Р. М. Дослідження ембріотоксичної дії препарату для зовнішнього використання «Мазь для ран» на лабораторних тваринах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2017. Т. 19, № 78. С. 162–166. DOI: <https://doi.org/10.15421/nvlvet7833>.

TOXICOLOGICAL SAFETY OF A PREPARATION BASED ON SODIUM BICARBONATE FOR EUROPEAN FALL DEER: EMBRYOTOXICITY, TERATOGENICITY AND CARCINOGENICITY

Velesyk T. A., Ageev M. V., Ponomarenko V. Yu.

Rivne State Humanitarian University, Rivne, Ukraine

Suprovych T. M., Karchevska T. M., Kernychnyi S. P.

Higher Education Institution "Podilskyi State University", Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Dmytriv O. Ya.

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

Ponomareva S. A.

State Research and Control Institute of Veterinary Drugs and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Shnaider V. L., Zakharin V. V.

Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine

The paper presents the results of a comprehensive toxicological assessment of the veterinary drug 'Acidostop' (solution for parenteral use) when administered to laboratory animals. 'Acidostop' is a drug that restores the alkaline state of the blood in European fallow deer. When administered intravenously, the content of bicarbonate in plasma increases, hydrogen ions are bound, and pH increases (buffer effect). The volume of circulating blood is replenished when it is lost, helping to dissolve mucus in respiratory catarrh. It has an expectorant and diuretic effect, which aids in removing toxins from the body. The study was conducted to determine the embryotoxicity, teratogenicity, and potential carcinogenicity of the drug, since these indicators are key to assessing the safety of veterinary drugs, especially during the period of animal pregnancy. The experiments were performed on white rats and mice. The drug was administered subcutaneously at a therapeutic dose of 2.5 ml/kg body weight and a five-fold dose of 12.5 ml/kg body weight in different periods of embryogenesis: preimplantation, implantation, and organogenesis, as well as during fetal development. The indicators of general, preimplantation, and postimplantation embryonic lethality, the condition of the placenta, and the development of the bone and internal organs of the fetus were assessed according to generally accepted methods. Carcinogenicity was determined by the micronucleus test on white nonlinear mice. The results of the study showed that in a therapeutic dose, the drug does not cause embryotoxic, mutagenic, and teratogenic effects. At the same time, the administration of a five-fold dose in the first period of pregnancy led to a significant increase in general and preimplantation lethality, which requires caution when using it in pregnant animals. The carcinogenic effect of the drug was not detected: the proportion of polychromatophilic erythrocytes with micronuclei in the bone marrow of mice remained within the physiological norm (0.117–0.133%). The data obtained indicate that 'Acidostop' is safe for use in therapeutic doses in veterinary practice; however, its use in pregnant animals should be accompanied by strict adherence to the recommended dosages.

Keywords: 'Acidostop', *Dama dama*, laboratory animals, rats, mice