

**КАЧЕСТВО, БЕЗОПАСНОСТЬ И ГИГИЕНА ПИТАНИЯ /
QUALITY, SAFETY AND FOOD HYGIENE**

Научная статья / *Original article*

УДК 619:615.33

DOI: 10.31208/2618-7353-2023-24-58-69

**ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА ВЫВЕДЕНИЯ ФЛОРФЕНИКОЛА
И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ ИЗ ОРГАНИЗМА ПОРОСЯТ
ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛОРИПРЕМ 40»**

***STUDYING THE PERIOD OF ELIMINATION OF FLORFENICOL
AND ITS METABOLITES FROM THE BODY OF PIGS
AFTER USING THE MEDECINE "FLORIPREM 40"***

¹Андрей В. Балышев, кандидат биологических наук

²Борис В. Виолин, кандидат ветеринарных наук

³Сергей В. Абрамов, кандидат ветеринарных наук

³Владимир В. Головин, кандидат биологических наук

³Павел П. Кочетков, руководитель лаборатории

¹*Andrei V. Balyshev, PhD (Biology)*

²*Boris V. Violin, PhD (Veterinary)*

³*Sergei V. Abramov, PhD (Veterinary)*

³*Vladimir V. Golovin, PhD (Biology)*

³*Pavel P. Kochetkov, Head of the Laboratory*

¹Поволжский научно-исследовательский институт производства
и переработки мясомолочной продукции, Волгоград

²Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко

Российской академии наук, Москва

³ООО «БИОВИЗОР», Москва

¹*Volga Region Research Institute of Manufacture
and Processing of Meat-and-Milk Production, Volgograd, Russia*

²*Federal Scientific Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine
named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

³*LLC "BIOVIZOR", Moscow, Russia*

Контактное лицо: Балышев Андрей Владимирович, заведующий отделом производства продукции животноводства, Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции; 400066, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 6;
e-mail: bav898@yandex.ru; тел.: 8 (8442) 39-10-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>.

Для цитирования: Балышев А.В., Виолин Б.В., Абрамов С.В., Головин В.В., Кочетков П.П. Изучение периода выведения флорфеникола и его метаболитов из организма поросят после применения препарата «Флорипрем 40» // Аграрно-пищевые инновации. 2023. Т. 24, № 4. С. 58-69. <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2023-24-58-69>.

Principal Contact: Andrei V. Balyshev, Head of Department, Livestock Production Department, Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production; 6, Rokossovsky st., Volgograd, 400066, Russian Federation;
e-mail: bav898@yandex.ru; tel.: +7 (8442) 39-10-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>.

For citation: Balyshev A.V., Violin B.V., Abramov S.V., Golovin V.V., Kochetkov P.P. Studying the period of elimination of florfenicol and its metabolites from the body of pigs after using the medicine “Floriprem 40”. *Agrarno-pishchevye innovacii = Agrarian-and-food innovations*. 2023;24(4):58-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2023-24-58-69>.

Резюме

Цель. Определение сроков выведения остаточных количеств флорфеникола и его метаболитов в форме флорфениколамина из органов и тканей свиней после применения им ветеринарного препарата «Флорипрем 40».

Материалы и методы. Изучение сроков выведения остаточных количеств действующего вещества препарата проводили на базе свиноводческого комплекса в Калужской области. Для научно-исследовательской работы использовали 21 животное (20 опытных, 1 контрольное) в возрасте 86 дней с массой тела 44-49 кг. Препарат задавали поросятам в течение 7 дней групповым способом в смеси с комбикормом в дозе 5 кг препарата на 1 тонну комбикорма. Убой животных (по 5 голов на срок) провели через 8, 12, 14, 16 суток после последней дачи препарата. Образцы мышечной ткани (правое бедро), печени, почек и кожи с подкожной жировой клетчаткой были отобраны от каждого животного в индивидуальные пакеты. Содержание флорфеникола и его метаболитов в форме флорфениколамина в экстрактах образцов органов и тканей поросят определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, остаточные количества флорфеникола в органах и тканях животных – с помощью кислотного гидролиза. Исследование выполнено с помощью хромато-масс-спектрометрической системы Shimadzu LCMS-8050 (Япония). Анализ и обработка данных проведены с использованием программного пакета Shimadzu LabSolutions (Realtime Analysis, Postrun Analysis, Quant Browser) v.5.99 SP2 (Япония).

Результаты. Результаты изучения динамики выведения остаточных количеств флорфеникола и его метаболитов из органов и тканей свиней показали, что флорфениколамин аккумулируется в основном в печени и почках, незначительные уровни флорфениколамина обнаружены в мышцах свиней. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени адсорбции действующего вещества исследуемого препарата в органы и ткани свиней и длительном нахождении в организме. Флорфеникол и его метаболиты в тканях кожи с подкожно-жировой клетчаткой свиней не обнаружены. Оценка сроков выведения флорфеникола и его метаболитов из организма свиней, проведенная при помощи программы WT1.4, показала, что срок выведения действующего вещества составляет: в мышцах – 5 дней, в печени – 14 дней, в почках – 10 дней.

Заключение. Употребление в пищу продуктов животного происхождения, полученных после курсового перорального применения препарата «Флорипрем 40» на свиньях, не представляет опасности для здоровья человека спустя 14 суток после окончания применения препарата.

Ключевые слова: флорфеникол, флорфениколамин, ВЭЖХ-МС/МС, свиньи, органы, ткани, МДУ

Abstract

Purpose. Determination of the period of elimination of residual amounts of florfenicol and its metabolites in the form of florfenicolamine from the organs and tissues of pigs after the use of the veterinary drug "Floriprem 40".

Materials and Methods. The study of the period of elimination of residual amounts of the active substance of the drug was carried out on the basis of a pig-breeding complex in the Kaluga region.

For research work, 21 animals (20 experimental, 1 control) were used at the age of 86 days with a body weight of 44-49 kg. The drug was given to piglets during 7 days in a group method in a mixture with compound feed at a dose of 5 kg of the drug per 1 ton of feed. The slaughter of animals (5 animals per term) was carried out 8, 12, 14, 16 days after the last administration of the drug. Samples of muscle tissue (right thigh), liver, kidneys and skin with subcutaneous and fatty cellulose were collected from each animal in individual bags. The content of florfenicol and its metabolites in the form of florfenicolamine in extracts of samples of organs and tissues of piglets was determined by high-performance liquid chromatography; residual amounts of florfenicol in organs and tissues of animals were determined using acid hydrolysis. The study was carried out using a Shimadzu LCMS-8050 chromatography-mass spectrometry system (Japan). Data analysis and processing were carried out using the Shimadzu LabSolutions software package (Realtime Analysis, Postrun Analysis, Quant Browser) v.5.99 SP2 (Japan).

Results. The results of a study of the dynamics of excretion of residual amounts of florfenicol and its metabolites from organs and tissues of pigs showed that florfenicolamine accumulates mainly in the liver and kidneys; insignificant levels of florfenicolamine were found in the muscles of pigs. The data obtained indicate a high degree of adsorption of the active substance of the test drug into the organs and tissues of pigs and a long-term presence in the body. Florfenicol and its metabolites were not detected in skin tissues with subcutaneous fat of pigs. An assessment of the elimination time of florfenicol and its metabolites from the body of pigs, carried out using the WT1.4 program, showed that the elimination period of the active substance is: in the muscles – 5 days, in the liver – 14 days, in the kidneys – 10 days.

Conclusion. Consumption of animal products obtained after a course of oral administration of the drug "Floriprem 40" in pigs does not pose a danger to human health 14 days after the end of the drug.

Keywords: florfenicol, florfenicolamine, HPLC-MS/MS, pig, organs, tissues, MRL

Введение. Пищевая промышленность является одной из самых важных и востребованных отраслей нашей жизни. Для развития качества данной сферы необходимой частью является разработка программ тестирования новой продукции и определение уровня качества услуг. В сельскохозяйственном производстве для борьбы с инфекционными заболеваниями продуктивных животных одним из обязательных пунктов является использование противомикробных лекарственных препаратов. Антибактериальные препараты нашли широкое применение в животноводстве, птицеводстве и при выращивании рыбы для лечения различных заболеваний бактериальной этиологии (Суворова Т.А. и Силкина Н.И., 2019; Рязанов В.А. и др., 2021; Кундрюкова У.И. и др., 2021). Совершенно очевидно, что после применения антибиотиков в течение периода выведения препарата, пока его концентрация не снизится ниже допустимого предела, животное нельзя забивать для использования в пищу человеку. Также запрещается использовать продукты от животного, так как остаточные количества препаратов можно обнаружить в молоке, яйцах и т.д. (Соколова О., 2021; Тюрина Д.Г. и др., 2021). В связи с этим очевидна необходимость создания быстрых и надежных методов анализа на содержание различных антибактериальных препаратов.

Флорфеникол (1) – синтетический жирорастворимый антимикробный препарат, относящийся к амфениколам (хлорамфениколам), который действует как ингибитор синтеза белка путем связывания с рибосомальными субъединицами бактерий. Флорфеникол обладает широким спектром действия в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов. С 1995 года данный препарат используют для лечения инфекционных за-

болеваный бактериальной этиологии крупного рогатого скота, свиней, сельскохозяйственной птицы, собак, кошек и рыб (Cannon M et al., 1990; Papich MG, 2016; Saito-Shida S et al., 2019; ЕМЕА, 2002). Флорфеникол преимущественно метаболизируется в съедобных тканях крупного рогатого скота, свиней, птицы, рыб, образуя флорфениколамин (4). Это происходит посредством реализации различных путей биоконверсии, включая промежуточные метаболиты, такие как флорфениколовый спирт (2), флорфениколовая кислота (3) и монохлорфлорфеникол (5) (Sams RA, 1995; Anadon A et al., 2008). Схема метаболизма флорфеникола приведена на рисунке 1. В соответствии с различными международными законодательствами флорфениколамин считается маркерным остатком флорфеникола, в связи с этим максимально допустимые уровни содержания препарата (МДУ) были установлены для обоих соединений для всех видов животных, производящих продукты питания (Commission Regulation 37/2010). Совершенно очевидна необходимость определения флорфениколамина в органах и тканях животных, хотя его антимикробная активность существенно ниже, чем у флорфеникола (Тао Х et al., 2012; ЕМЕА, 2001). Флорфеникол и его метаболиты выделяются из организма птиц преимущественно с пометом, из организма свиней – с мочой и в меньшей степени – с фекалиями: частично в неизменной форме и частично в виде метаболитов, основным из которых является флорфениколамин.

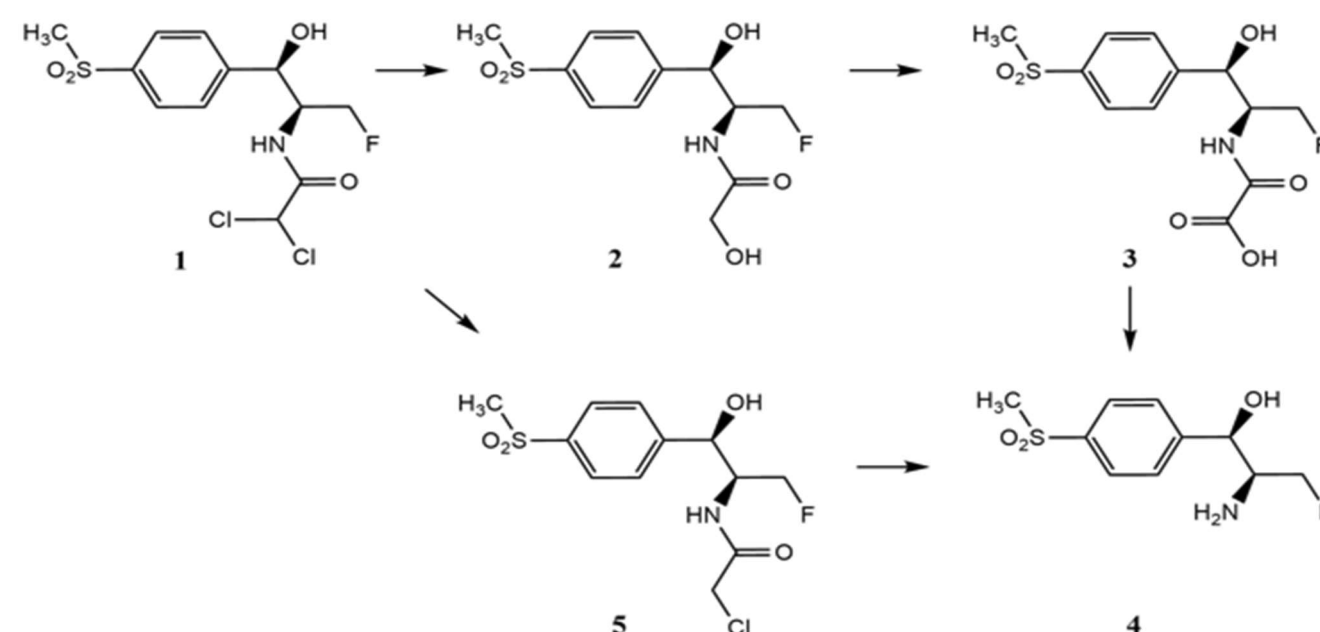


Рисунок 1. Схема метаболизма флорфеникола
Figure 1. Schema of florfenicol metabolism

В связи с этим определение содержания, а также сроков выведения остаточных количеств лекарственных препаратов из организма сельскохозяйственных животных в настоящее время является актуальной задачей.

Целью данной работы являлось определение сроков выведения остаточных количеств флорфеникола и его метаболитов в форме флорфениколамина из органов и тканей свиней после применения им ветеринарного препарата «Флорипрем 40» с использованием разработанной и валидированной методики.

Материалы и методы.

Животные.

Изучение сроков выведения остаточных количеств действующего вещества препарата на свиньях крупной белой породы проводили на базе свиноводческого комплекса в Калужской области. Для научно-исследовательской работы использовали 21 животное (20 опытных, 1 контрольное) в возрасте 86 дней с массой тела 44-49 кг.

Свиньи до начала эксперимента не получали никаких лекарственных препаратов в течение 30 суток. Препарат задавали пороссятам в течение 7 дней групповым способом в смеси с комбикормом в дозе 5 кг препарата на 1 тонну комбикорма, что соответствует 250 мг препарата или 10 мг флорфеникола на 1 кг массы животного. Убой животных (по 5 голов на срок) провели через 8, 12, 14, 16 суток после последней дачи препарата. На первый срок убоя провели убой 1 контрольного поросенка. От каждого животного в индивидуальные пакеты были отобраны образцы мышечной ткани (правое бедро) в количестве не менее 200 г, печени (не менее 200 г), почек (целиком 2 шт.) и кожи с подкожной жировой клетчаткой в количестве не менее 200 г. Матрица типа «кожа с подкожной жировой клетчаткой» находилась в естественных пропорциях без волосяного покрова.

Метод.

Принцип методики заключается в определении содержания флорфеникола и его метаболитов в форме флорфениколамина в экстрактах образцов органов и тканей пороссят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. В качестве пробоподготовки использовали жидкостно-жидкостную экстракцию. Определение остаточных количеств флорфеникола в органах и тканях животных основано на преобразовании флорфеникола и его метаболитов в соль флорфениколамина с помощью кислотного гидролиза. Диапазоны линейности методики соответствуют диапазонам концентраций маркера флорфеникола (флорфениколамина) в биоматрице, необходимому для адекватной оценки пригодности мяса в пищу на основе установленных МДУ.

Реагенты и оборудование.

В работе использовались: стандартные образцы флорфеникола и флорфениколамина, этилацетат, соляная кислота, гидроксид натрия, ацетонитрил, метанол, гексан, муравьиная кислота; формиат аммония. Исследование выполнено с помощью хромато-масс-спектрометрической системы Shimadzu LCMS-8050 (Япония). В качестве биологических матриц для приготовления бланков, калибровочных образцов, контролей качества использовались органы и ткани (мышечная ткань, печень, почки, кожа с подкожно-жировой клетчаткой) свиней, не содержащие аналита и его метаболитов. Анализ и обработка данных выполнена с использованием программного пакета Shimadzu LabSolutions (Realtime Analysis, Postrun Analysis, Quant Browser) v.5.99 SP2 (Япония).

Результаты и обсуждение. Измерение концентраций флорфеникола и его метаболитов в форме флорфениколамина в образцах органов и тканей пороссят выполнены с применением разработанной валидированной методики. Контроль стабильности и правильности выполняемых измерений произведен путем добавки в аналитические серии холостых проб биоматриц и контрольных образцов, приготовленных на основе органов и тканей, не содержащих флорфеникола и его метаболитов. Вывод о возможности использования мяса и субпродуктов в пищу делали на основании сравнения найденных концентраций флорфениколамина с максимально допустимыми уровнями (МДУ) в органах и тканях сельскохозяйственных животных, утвержденных в нормативах (ТР ТС 034/3013; ЕЭК 28/2022), а также на основе изучения тенденций выведения аналита с применением статистических методов. МДУ содержания флорфеникола в мясе свиней в мышцах – 0,3 мкг/г, в печени – 2,0 мкг/г, в почках – 0,5 мкг/г, в коже с подкожно-жировой клетчаткой – 0,5 мкг/г.

Результаты исследований содержания флорфениколамина в органах и тканях свиней, которым перорально вводили препарат «Флорипрем 40» в дозе 10 мг/кг в течение 7 дней, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Концентрации флорфениколамина (мкг/г) в пробах органов и тканей поросят после курсового перорального введения препарата в дозе 10 мг/кг по флорфениколу
Table 1. Concentrations of florfenicolamine ($\mu\text{g/g}$) in samples of organs and tissues of piglets after a course of oral administration of the drug at a dose of 10 mg / kg florfenicol

№ поросенка (срок убоя, сутки) <i>Pig no.</i> (<i>slaughter period, days</i>)	Тип ткани <i>Tissue type</i>			
	мышечная ткань <i>muscle</i>	печень <i>liver</i>	почки <i>kidneys</i>	кожа <i>skin</i>
	Концентрация флорфениколамина, мкг/г <i>Florfenicolamine concentration, $\mu\text{g} / \text{g}$</i>			
НПКО	0,050	0,200	0,100	0,100
Контрольный (8)	-	-	-	-
1 (8)	0,053	0,402	1,498	-
2 (8)	0,062	1,285	0,267	-
3 (8)	0,071	2,451	0,382	-
4 (8)	0,085	2,283	0,371	-
5 (8)	0,054	2,070	0,313	-
6 (12)	0,067	1,873	0,273	-
7 (12)	0,052	1,694	0,275	-
8 (12)	0,057	1,663	0,254	-
9 (12)	-	1,584	0,196	-
10 (12)	-	1,512	0,320	-
11 (14)	0,057	1,519	0,243	-
12 (14)	0,068	1,392	0,246	-
13 (14)	0,060	1,696	0,226	-
14 (14)	-	1,289	0,181	-
15 (14)	-	1,316	0,200	-
16 (16)	-	1,228	0,192	-
17 (16)	-	0,766	0,199	-
18 (16)	-	1,112	0,183	-
19 (16)	-	0,836	0,130	-
20 (16)	-	1,075	0,135	-

Результаты изучения динамики выведения остаточных количеств флорфеникола и его метаболитов из органов и тканей свиней (таблица 1) показали, что флорфениколамин аккумулируется в основном в печени и почках. Незначительные уровни флорфениколамина также были обнаружены в мышцах свиней. Определяемые концентрации флорфениколамина были отмечены во все дни убоя после курсового перорального применения препарата у всех опытных животных в образцах печени и почек, при этом уровни концентраций флорфениколамина оказались выше установленных МДУ в образцах печени у испытуемых животных № 3, 4, 5 (8 сутки). Данные результаты свидетельствуют о высокой степени адсорбции действующего вещества исследуемого препарата в органы и ткани свиней и длительном нахождении в организме. В пробах мышечной ткани содержание флорфениколамина находилось ниже НПКО для опытных животных № 9, 10 (12 сутки), № 14, 15 (14 сутки) и поросят № 16-20 (16 сутки) соответственно. Разброс значений концентраций вещества в испытуемых об-

разцах в каждый день сбора биоматериала связан с индивидуальными физиологическими особенностями животных.

Флорфеникол и его метаболиты в тканях кожи с подкожно-жировой клетчаткой свиней не обнаружены на уровнях выше НПКО методики, что свидетельствует об отсутствии накопления флорфениколамина в этих тканях.

Оценка сроков выведения флорфеникола и его метаболитов из организма свиней при помощи программы WT1.4

В рамках дополнительного подтверждения выводов о рекомендуемых сроках предубойной выдержки поросят, для обработки найденных концентраций флорфеникола и его метаболитов в образцах опытных групп поросят была использована программа WT 1.4, рекомендованная ЕМА для изучения сроков предубойной выдержки (ЕМЕА, 1996; General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used In Food-Producing Animals DRAFT REVISED GUIDANCE, 2016; ЕМА, 2018). В качестве исходных данных использовались концентрации флорфениколамина, полученные спустя 8, 12, 14, 16 суток после окончания применения препарата. Сроки убоя, количество результатов, в которых ниже НПКО методики оказывалось больше 50%, отбрасывались (мышечная ткань поросят № 16-20, 16 суток, а также образцы кожи с подкожной жировой клетчаткой всех опытных поросят). Результаты для испытуемых животных под номерами 1, 2 (8 суток) для печени и почек имели значительные отличия от остальных результатов в группе и приводили к неадекватным результатам оценки сроков предубойной выдержки программой WT1.4, вследствие чего они были проверены и исключены из статистического анализа как промахи по критерию Романовского (Руди Д.Ю. и др., 2016). В остальных случаях для значений концентраций, оказавшихся ниже НПКО методики (мышечная ткань поросят № 9, 10, 14 и 15), вводили значения, составляющие $\frac{1}{2}$ НПКО методики (в соответствии с рекомендациями руководств по определению сроков выведения ветеринарных препаратов (ЕМЕА, 1996; General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used In Food-Producing Animals DRAFT REVISED GUIDANCE, 2016; ЕМА, 2018)). Доверительная вероятность принималась равной 95% ($P=0,95$). Иллюстрации к результатам расчётов приведены на рисунках 2-4.

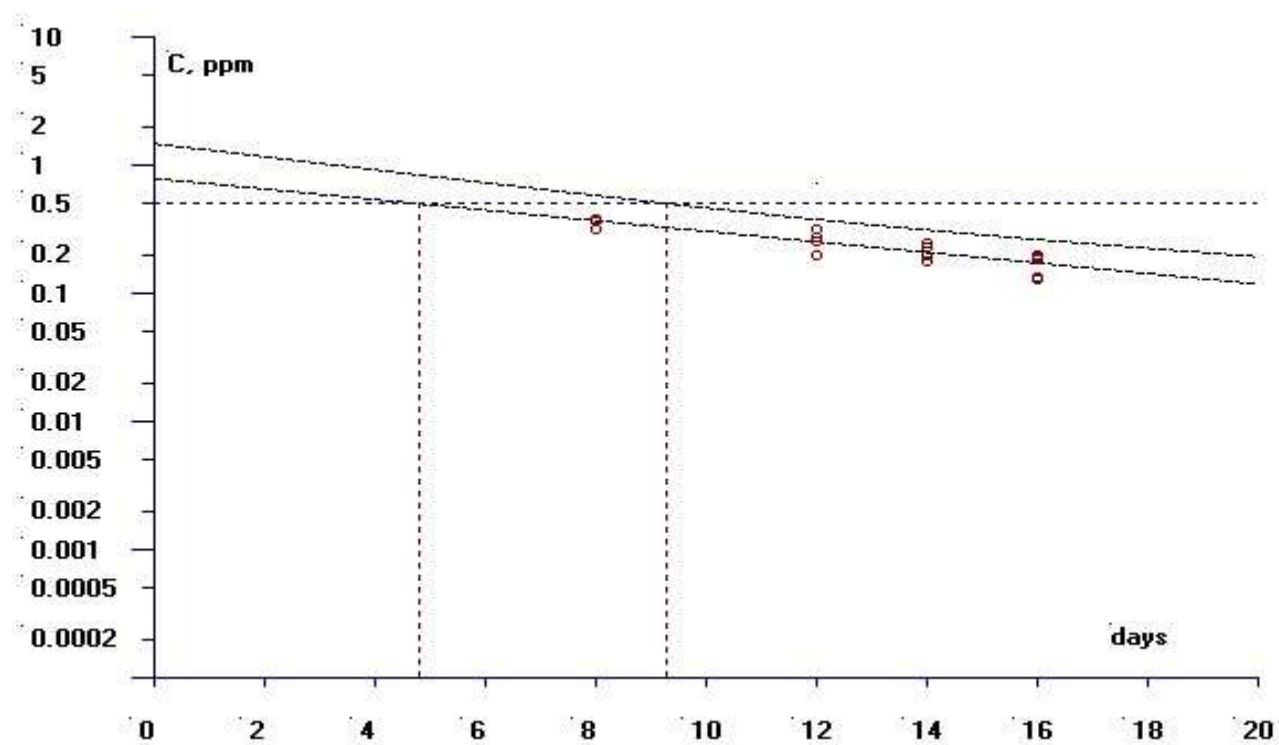


Рисунок 2. Найденная тенденция выведения флорфениколамина из почек
Figure 2. Found trend of florfenicol amine excretion from the kidneys

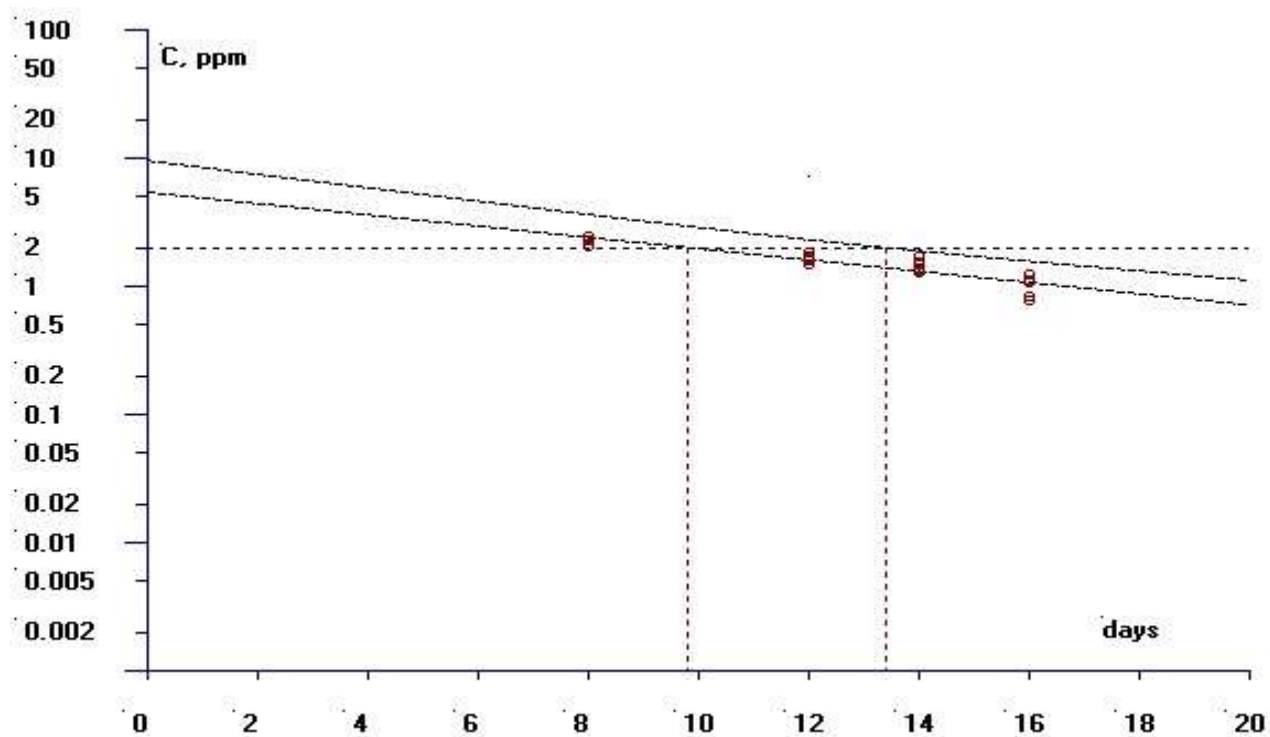


Рисунок 3. Найденная тенденция выведения флорфениколамина из печени
Figure 3. Found trend of florfenicolamine excretion from the liver

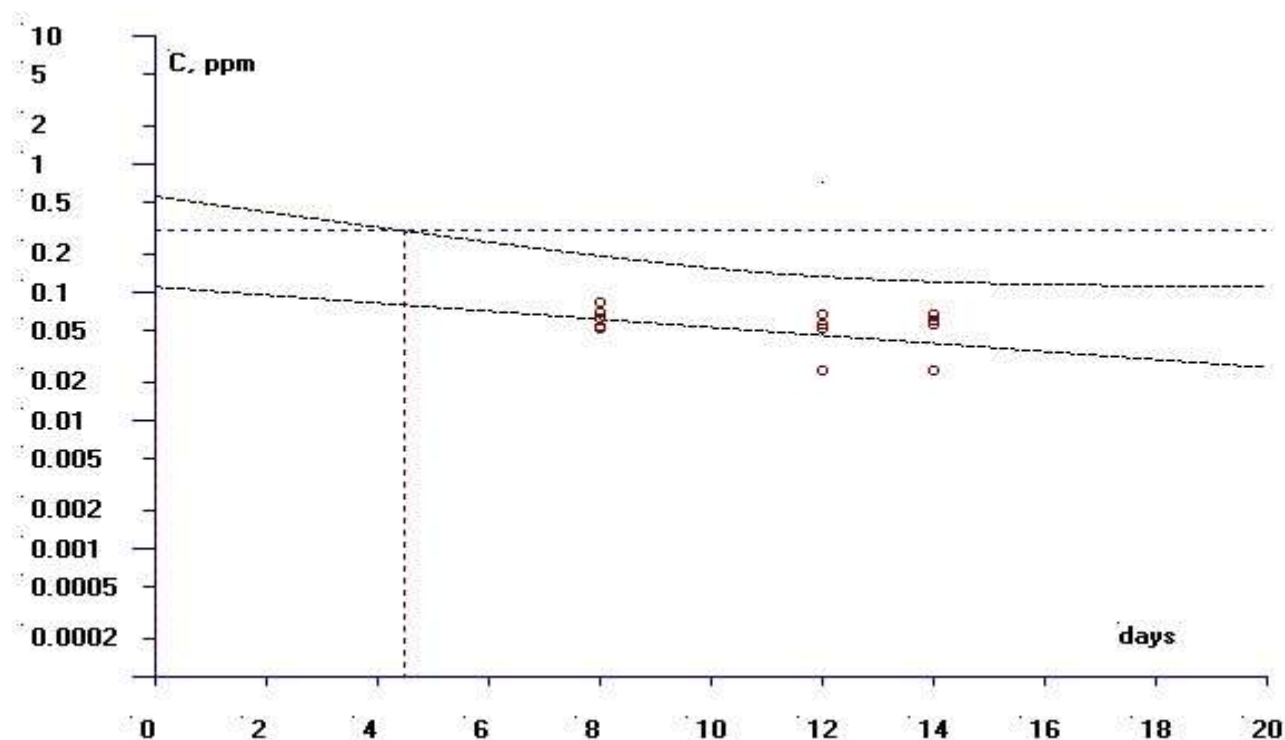


Рисунок 4. Найденная тенденция выведения флорфениколамина из мышечных тканей
Figure 4. Found trend for the elimination of florfenicolamine from muscle tissue

Полученные значения сроков выведения флорфениколамина округлялись до суток в большую сторону. Срок выведения действующего вещества составляет: в мышцах – 5 дней, в печени – 14 дней, в почках – 10 дней. Согласно статистическому анализу тенденций выведения флорфеникола и его метаболитов из органов и тканей поросят, которым применяли испытуемый препарат, результирующий срок предубойной выдержки, при котором концентрации действующего вещества и его метаболитов будут снижаться до МДУ соответствующих биоматриц, составил 14 суток.

Заключение. В результате проделанной работы были получены сроки выведения остаточных количеств флорфеникола и его метаболитов из органов и тканей свиней после применения препарата «Флорипрем 40» в течение семи дней в дозе 10 мг/кг массы животного по действующему веществу. Установлено, что флорфеникол и его метаболиты обнаруживаются в концентрациях, превышающих НПКО, в печени, почках и мышечной ткани у поросят спу-

стя 8-14 суток после окончания курсового применения препарата, при этом на 8-е сутки у животных № 3, 4, 5 в образцах печени уровни концентраций флорфениколамина оказались выше установленных МДУ. Для образцов тканей кожи с подкожно-жировой клетчаткой содержание флорфениколамина на уровнях, превышающих НПКО методики, не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии накопления флорфениколамина в этих тканях.

В результате проведения статистической обработки данных в программе WT 1.4 для оценки сроков выведения действующего вещества препарата из организма поросят и статистического анализа тенденций выведения флорфеникола и его метаболитов из органов и тканей поросят определен срок предубойной выдержки, при котором концентрации действующего вещества и его метаболитов будут снижаться до утвержденных МДУ, равный 14 суткам.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что употребление в пищу продуктов животного происхождения, полученных после курсового перорального применения препарата «Флорипрем 40» на свиньях, не представляет опасности для здоровья человека спустя 14 суток после окончания применения препарата.

Список источников

1. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (с изменениями на 22 февраля 2022 года).
2. Кундрюкова У.И., Шацких Е.В., Дроздова Л.И. Морфология мышечной ткани цыплят-бройлеров при замене в корме антибиотиков на биологически активную добавку // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2021. № 10 (204). С. 79-85. <https://doi.org/10.53083/1996-4277-2021-204-10-79-85>.
3. Ожидания потребителей о безопасности мяса птицы в связи с заменой кормовых антибиотиков в рационах цыплят-бройлеров / Д.Г. Тюрина, Г.Ю. Лаптев, Н.И. Новикова, Л.А. Ильина, Е.А. Йылдырым, А.В. Дубровин, В.А. Филиппова, Е.А. Бражник, В.Х. Меликиди // Птицеводство. 2021. № 1. С. 49-53. <https://doi.org/10.53083/1996-4277-2021-204-10-79-85>.
4. Руди Д.Ю., Попова М.В., Петров С.И. Грубая погрешность и критерии их исключения // Сб. докл. 5-й междунар. науч.-практ. конф. «Эффективное и качественное снабжение и использование электроэнергии» в рамках специализир. форума «Ехро Build Russia», Екатеринбург, 14 апреля 2016 г. Екатеринбург, 2016. С. 179-181.
5. Соколова О. Антибиотикорезистентность: контроль необходим // Животноводство России. 2021. № 7. С. 34-36.
6. Суворова Т.А., Силкина Н.И. Влияние антибактериального и пробиотического препаратов на специфический и неспецифический иммунитет и окислительные процессы в организме рыб // Труды ИБВВ РАН. 2019. Вып. 87 (90). С. 62-70. <https://doi.org/10.24411/0320-3557-2019-10020>.
7. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции». 2013. №034. Приложение 5. С. 4.
8. Фитобиотики как альтернатива антибиотикам в животноводстве / В.А. Рязанов, М.Я. Курилкина, Г.К. Дускаев, В.М. Габидулин // Животноводство и кормопроизводство. 2021. Т. 104. № 4. С. 108-123. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-104-4-108>.
9. Anadon A, Martinez MA, Martinez M, Rios A, Caballero V, Ares I, Martinez-Larranaga MR. Plasma and tissue depletion of florfenicol and florfenicol-amine in chickens // Journal

- of Agricultural and Food Chemistry. 2008. Vol. 56 (22). P. 11049-11056. <https://doi.org/10.1021/jf802138y>.
10. Cannon M, Harford S, Davies J. A comparative study on the inhibitory actions of chloramphenicol, thiamphenicol and some fluorinated derivatives // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990. V. 26(3). P. 307-317. <https://doi.org/10.1093/jac/26.3.307>.
 11. Committee for veterinary medical products. Approach towards harmonization of withdrawal periods. London, UK: EMEA, 1996. P. 2-3.
 12. Committee for veterinary medical products. Florfenicol. Summary Report (1) / European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, UK: EMEA, 2001. 3 p.
 13. Committee for veterinary medicinal products. Florfenicol (Extension to all food producing species) / The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections. London, UK: EMEA, 2002. 2 p.
 14. Commission Regulation 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin // *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. 15. P. 1-72.
 15. General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used In Food-Producing Animals DRAFT REVISED GUIDANCE / Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. U.S. July 2016.
 16. Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues / Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. London, UK: EMA, 2018. 36 p.
 17. Papich MG. Saunders Handbook of Veterinary drugs: Small and Large Animal (4th Edition). St. Louis, Missouri: Elsevier Inc., 2016. P. 327-329.
 18. Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H. Determination of the total tulathromycin residues in bovine muscle, fat, and liver by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019. Vol. 1110-1111. P. 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.02.011>.
 19. Sams RA. Florfenicol: chemistry and metabolism of a novel broad-spectrum antibiotic // *Tieraerztliche Umschau*. 1995. Vol. 50 (10). P. 703-707.
 20. Tao X, Jiang H, Yu X, Zhu J, Wang X, Wang Z, Niu L, Wu X, Xia X, Shi W, Shen J. Development and validation of a chemiluminescent ELISA for simultaneous determination of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in chicken muscle // *Anal. Methods*. 2012. № 4. P. 4083-4090. <https://doi.org/10.1039/C2AY25702E>.

References

1. Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary-epidemiological supervision (control) (as amended as of February 22, 2022). (In Russ.).
2. Kundryukova UI, Shatskikh YeV, Drozdova LI. Muscle tissue morphology of broiler chickens when substituting feed antibiotics with a biologically active supplement. *Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Bulletin of Altai State Agricultural University*. 2021;204(10):79-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.53083/1996-4277-2021-204-10-79-85>.
3. Tiurina DG, Laptev GYu, Novikova NI, Ilyina LA, Yyldyrym EA, Dubrovin AV, Filippova VA, Brazhnik EA, Melikidi VKh. Consumers' expectations regarding quality and

- safety of poultry meat as a driver for the substitution of antibiotic growth promoters in diets for broilers. *Pticevodstvo = Poultry Farming*. 2021;(1):49-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.53083/1996-4277-2021-204-10-79-85>.
4. Rudi DY, Popova MV, Petrov SI. Gross error and criteria for their exclusion. *Sbornik dokladov 5-j mezhdunarodnoj nauch.-prakt. konf. «Effektivnoe i kachestvennoe snabzhenie i ispol'zovanie elektroenergii» v ramkah specializir. foruma «Expo Build Russia», Ekaterinburg, 14 aprelya 2016* [Collection of reports of the 5th international scientific and practical. conf. “Efficient and high-quality supply and use of electricity” within the framework of specialization. forum "Expo Build Russia", Ekaterinburg, April 14, 2016]. Ekaterinburg, 2016:179-181. (In Russ.).
 5. Sokolova O. Antibiotic resistance: control is necessary. *Zhivotnovodstvo Rossii = Animal Husbandry of Russia*. 2021;(7):34-36. (In Russ.).
 6. Suvorova TA, Silkina NI. Effect of antibacterial and probiotic preparations on specific and non-specific immunity and oxidative processes in the organism of fish. *Transactions of IBIW*. 2019;90(87):62-70. <https://doi.org/10.24411/0320-3557-2019-10020>.
 7. Technical regulations of the Customs Union "On the safety of meat and meat products". 2013;034(5):4. (In Russ.).
 8. Ryazanov V, Kurilkina M, Duskaev G, Gabidulin V. Phytobiotics as an alternative to antibiotics in animal husbandry. *Zhivotnovodstvo i kormoproizvodstvo = Animal Husbandry and Fodder Production*. 2021;104(4):108-123. (In Russ.). <https://doi.org/10.33284/2658-3135-104-4-108>.
 9. Anadon A, Martinez MA, Martinez M, Rios A, Caballero V, Ares I, Martinez-Larranaga MR. Plasma and tissue depletion of florfenicol and florfenicol-amine in chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56(22):11049-11056. <https://doi.org/10.1021/jf802138y>.
 10. Cannon M, Harford S, Davies J. A comparative study on the inhibitory actions of chloramphenicol, thiamphenicol and some fluorinated derivatives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990;26(3):307-317. <https://doi.org/10.1093/jac/26.3.307>.
 11. Committee for veterinary medical products. Approach towards harmonization of withdrawal periods. London, UK: EMEA; 1996:2-3.
 12. Committee for veterinary medical products. Florfenicol. Summary Report (1) / European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, UK: EMEA; 2001:3.
 13. Committee for veterinary medicinal products. Florfenicol (Extension to all food producing species) / The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections. London, UK: EMEA; 2002:2.
 14. Commission Regulation 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. *Official Journal of the European Union*. 2010;(15):1-72.
 15. General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used In Food-Producing Animals DRAFT REVISED GUIDANCE / Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. U.S. July 2016.
 16. Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues / Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. London, UK: EMA; 2018:36.
 17. Papich MG. Saunders Handbook of Veterinary drugs: Small and Large Animal (4th Edition). St. Louis, Missouri: Elsevier Inc.; 2016:327-329.

18. Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H. Determination of the total tulathromycin residues in bovine muscle, fat, and liver by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019;(1110-1111):51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.02.011>.
19. Sams RA. Florfenicol: chemistry and metabolism of a novel broad-spectrum antibiotic. *Tieraerztliche Umschau.* 1995;50(10):703-707.
20. Tao X, Jiang H, Yu X, Zhu J, Wang X, Wang Z, Niu L, Wu X, Xia X, Shi W, Shen J. Development and validation of a chemiluminescent ELISA for simultaneous determination of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in chicken muscle. *Anal. Methods.* 2012;(4):4083-4090. <https://doi.org/10.1039/C2AY25702E>.

Вклад авторов: Все авторы в равной степени участвовали в проведении исследований и подготовке рукописи к печати.

Contribution of the author's: All authors contributed equally to the research and preparation of the manuscript for publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах (за исключением контактного лица):

Виолин Борис Викторович – ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и токсикологии, Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук; 109428, Россия, Москва, Рязанский пр-т, д. 24, кор. 1; e-mail: b_viol@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6519-4155>;

Абрамов Сергей Владиславович – директор, ООО «БИОВИЗОР»; 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 3а; e-mail: 120.net@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>;

Головин Вячеслав Викторович – главный специалист по доклиническим исследованиям, ООО «БИОВИЗОР»; 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 3а; e-mail: v.golovin@biovizor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>;

Кочетков Павел Павлович – руководитель лаборатории, ООО «БИОВИЗОР»; 117186, Россия, Москва, ул. Нагорная, д. 3а; e-mail: kochetkov@biovizor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6688-5540>.

Information about the authors (excluding the contact person):

Boris V. Violin – Leading Researcher, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Federal Scientific Center – All-Russian Re-search Institute Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko Russian Academy of Sciences; 24/1, Ryazan Avenue, Moscow, 109428, Russian Federation; e-mail: b_viol@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6519-4155>;

Sergei V. Abramov – Director, LLC "BIOVIZOR"; 3a, Nagornaya str., Moscow, 117186, Russian Federation; e-mail: 120.net@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>;

Vyacheslav V. Golovin – Chief Specialist in preclinical studies, LLC "BIOVIZOR"; 3a, Nagornaya str., Moscow, 117186, Russian Federation; e-mail: v.golovin@biovizor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>;

Pavel P. Kochetkov – Head of the Laboratory, LLC "BIOVIZOR"; 3a, Nagornaya str., Moscow, 117186, Russian Federation; e-mail: kochetkov@biovizor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6688-5540>.

Статья поступила в редакцию / *The article was submitted:* 04.12.2023;
одобрена после рецензирования / *approved after reviewing:* 25.12.2023;
принята к публикации / *accepted for publication:* 26.12.2023