



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print

ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet9904

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 616.022.085.33

Study of the toxic effect of the drug “Incombivit”

T. M. Kaliuzhna, H. A. Fotina

Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Article info

Received 01.09.2020

Received in revised form
30.09.2020

Accepted 01.10.2020

Sumy National
Agrarian University,
G. Kondratieva Str., 160,
Sumy, 40000, Ukraine.
Tel.: +38-066-862-04-31
E-mail: ktana0081@gmail.com

Kaliuzhna, T. M., & Fotina, H. A. (2020). Study of the toxic effect of the drug “Incombivit”. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 22(99), 24–28. doi: 10.32718/nvlvet9904

Modern veterinary medicine has made great strides in the prevention and treatment of various diseases, largely through the availability of highly effective drugs. One of the major challenges to development of effective, safe, competitive drugs in Ukraine is the creation of an effective system of pre-clinical trials that meet international standards. The toxicity study is a mandatory phase trials of new drugs. The drug “Incombivit” accommodates only available endogenous biologically active substances, which are natural feed ingredients for animals and are naturally present in animal tissues. All active pharmaceutical ingredients used in drug “Incombivit”, by the EU regulation No. 37/2010 related to non-hazardous for animals and people compounds. The LD_{50} of most active pharmaceutical ingredients included in the drug “Incombivit” for mice when administered orally ranges from 5000 to 10000 mg/kg body weight, except for some active pharmaceutical ingredients when they are contained in milligram amounts in 1 liter of the drug, for which LD_{50} less than 1000 mg/kg body weight of animals. Incombivit is a combination drug that contains fat- and water-soluble vitamins, trace elements and amino acids that normalize metabolism, increase overall resistance, improve productivity, safety and reproductive functions of animals. Acute toxicity of the drug was studied on 50 white mice weighing 19–21 g and on 20 white rats weighing 250–295 g. The animals were kept in accordance with sanitary norms and rules on a standard diet (compound feed) adopted in the vivarium. The acute LD_{50} of Incombivit for a single oral administration is 7500 ± 229.95 mg/kg body weight for mice and 6250 ± 375.50 mg/kg body weight for rats. Incombivit can be classified as hazard class 4 according to the International Standard GOST 12.1.007-76 and to category 5 according to the International Global Harmonized System (GHS) classification, as its LD_{50} for mice and rats with a single oral administration exceeds 5000 mg/kg body weight.

Key words: preclinical studies of drugs, vitamins, trace elements, amino acids, immune resistance, metabolism, toxicity, drug “Incombivit”.

Вивчення токсичної дії препарату “Інкомбівіт”

Т. М. Калюжна, Г. А. Фотіна

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Сучасна ветеринарна медицина досягла великих успіхів у профілактиці та лікуванні різних захворювань багато в чому завдяки наявності високоєфективних лікарських препаратів. Одним з найважливіших завдань на шляху розробки ефективних, безпечних конкурентоспроможних ліків в Україні є створення ефективної системи доклінічних випробувань, які відповідають міжнародним стандартам. Вивчення токсичності є обов'язковим етапом дослідження нових лікарських засобів. Препарат “Інкомбівіт” вміщує лише ендогенно доступні біологічно активні речовини, які є природними компонентом кормів для тварин та природно присутні в тканинах тварин. Всі активні фармацевтичні інгредієнти, що входять до препарату “Інкомбівіт”, регламентом Європейського Союзу № 37/2010 зараховані до нешкідливих для організму тварин та людей сполук, для яких немає потреби встановлення максимально допустимих рівнів у продуктах тваринництва та проводити моніторинг їх залишків. LD_{50} більшості активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до препарату “Інкомбівіт”, для мишей при пероральному введенні коливаються від 5000 до 10000 мг/кг маси тіла, за винятком окремих активно фармацевтичних інгредієнтів при їх вмісті в міліграмових кількостях у 1 л препарату, для яких LD_{50} менші ніж 1000 мг/кг маси тіла тварин. “Інкомбівіт” – комбінований препарат, який містить жири- та

водорозчинні вітаміни, мікроелементи та амінокислоти, що нормалізують обмін речовин, підвищують загальну резистентність, покращують продуктивність, збереженість та репродуктивні функції тварин. Гостру токсичність препарату вивчали на 50 білих мишах масою тіла 19–21 г. та на 20 білих білих щурах масою 250–295 г. Тварин утримували згідно з санітарними нормами і правилами на стандартному раціоні, (комбікормі), прийнятому у віварії. LD₅₀ препарату “Інкомбівіт” при одноразовому пероральному введенні становить 7500 ± 229,95 мг/кг маси тіла для мишей та 6250 ± 375,50 мг/кг маси тіла для щурів. Препарат “Інкомбівіт” можна зачислити до 4 класу небезпеки згідно з Міжнародним стандартом ГОСТ 12.1.007-76 та до категорії 5 за Міжнародною глобальною класифікацією Global Harmonized System, (GHS), оскільки його LD₅₀ для мишей та щурів при одноразовому пероральному введенні перевищує 5000 мг/кг маси тіла.

Ключові слова: доклінічні дослідження ліків, вітаміни, мікроелементи, амінокислоти, імунна резистентність, обмін речовин, токсичність, препарат “Інкомбівіт”.

Вступ

Птахівництво в Україні є однією з найбільш інтенсивних і динамічних галузей сільськогосподарського виробництва, яке має усі можливості в короткі строки збільшити виробництво дієтичних висококалорійних продуктів – яєць і м'яса птиці для забезпечення потреб населення України. Однією з основних причин, що зумовила спад виробництва продукції птахівництва, є недостатня збалансованість раціонів як за основними елементами живлення, так і за біологічно активними речовинами. Дані причини у поєднанні з іншими факторами створюють дисбаланс між організмом птиці і навколишнім середовищем, знижують імунно-біологічну реактивність і негативно позначаються на продуктивності та відтворювальних функціях (Bushujeva, 2015).

Ринок ветеринарних препаратів України активно поповнюється ветеринарними лікарськими засобами та кормовими добавками як іноземного, так і вітчизняного виробництва, дія яких спрямована на поліпшення функціонування імунної системи, корекцію імунного статусу організму. Впровадження цих препаратів у практику ветеринарної медицини вимагає ретельної експертизи, відтворення методів контролю, комплексного методичного підходу з використанням основних і допоміжних тестів, котрі ґрунтуються на засадах ветеринарної фармакології, токсикології, експериментальної імунології, імунохімії, гематології, біохімії (Zhyla et al., 2013).

Сучасна ветеринарна медицина досягла великих успіхів у профілактиці та лікуванні різних захворювань багато в чому завдяки наявності високоефективних лікарських препаратів. Одним з найважливіших завдань на шляху розробки ефективних, безпечних конкурентоспроможних ліків в Україні є створення ефективної системи доклінічних випробувань, які відповідають міжнародним стандартам.

Більшість наявних лікарських засобів впливають на імунну систему, зазвичай вони стимулюють або пригнічують імунну реакцію. Виходячи з цього, варто розділити всі лікарські засоби на ті, що безпосередньо впливають на імунологічні механізми і призначені саме для цього, і на ті препарати, вплив яких на імунну систему має побічний або опосередкований характер (Kosenko et al., 2004; Zhyla et al., 2013).

Часто для підвищення резистентності організму застосовуються кормові добавки, що містять макро- та мікроелементи, біологічно активні речовини. Відомо, що раціони з дефіцитом Цинку викликають у тварин пригнічення гуморального і значне зниження

реакцій клітинного імунітету. Препарати Міді, Марганцю, Заліза стимулюють фактори природної резистентності. Однак надлишок макро- і мікроелементів не менш шкідливий, ніж їхня недостатність (Kosenko et al., 2004).

Препарат “Інкомбівіт” вміщує лише ендогенно доступні біологічно активні речовини, які є природними компонентом кормів для тварин та природно присутні в тканинах тварин. Всі активні фармацевтичні інгредієнти, що входять до препарату “Інкомбівіт”, регламентом Європейського Союзу № 37/2010 зачислені до нешкідливих для організму тварин та людей сполук, для яких немає потреби встановлення максимально допустимих рівнів у продуктах тваринництва та проводити моніторинг їхніх залишків. LD₅₀ більшості активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до препарату “Інкомбівіт”, для мишей при пероральному введенні коливаються від 5000 до 10000 мг/кг маси тіла, за винятком окремих активно фармацевтичних інгредієнтів при їх вмісті у міліграмових кількостях в 1 л препарату, для яких LD₅₀ менші ніж 1000 мг/кг маси тіла тварин.

Токсичність залежить від дози, як стверджував Парацельс понад 500 років тому. Однак короточасний токсичний ефект визначається з використанням середньої смертельної дози (LD₅₀), вперше введеної Треваном в 1927 році.

Метою доклінічних досліджень ліків є одержання науковими методами оцінок та доказів їхньої ефективності та безпеки.

Препарат “Інкомбівіт” у своєму складі містить три жиророзчинні вітаміни (А, D₃ та Е), дев'ять водорозчинних вітамінів (вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, Д-пантенол, нікотинамід, фолієва кислота, біотин, холіну хлорид), дві незамінні (лізин та метіонін) та три есенціальні мікроелементи (Мідь, Цинк та Манган) (Kaliuzhna, 2018; Brovafarma, 2019).

Вітамін А бере участь в окисно-відновних реакціях, регулює активність інсуліну, вуглеводний і жировий обмін, активізує метаболізм Кальцію і Магнію, засвоєння кисню в біохімічних процесах, взаємодію білків із ліпідами у клітинних мембранах, стримує утворення кератиногіалінових зерен у ліпідному шарі клітинних мембран, підтримує еластичність оболонки клітин, функціонування органів зору, шкіри, дихальних шляхів, ШКТ, матки, стимулює репродуктивні функції – спермато- та оогенез, ріст ембріонів, настання статевої зрілості, синтез статевих гормонів (Lavryshyn et al., 2016).

Вітамін D₃ бере участь в обміні Кальцію і Фосфору, впливає на розвиток кісток, регулює вміст Каль-

цію і Фосфору у крові та кістковій тканині, забезпечує їхнє фізіологічне співвідношення в організмі, впливає на тканинне дихання і окиснення вуглеводів. При зниженні вмісту Кальцію у крові тварин забезпечує його перехід з кісткової тканини (Martysuk et al., 2019; 2020; Ostapyuk & Gutyj, 2020).

Вітамін Е – антиоксидант, регулює окиснення під час біосинтезу білка, забезпечує метаболізм АТФ, захищає еритроцити від гемолізу та окиснення, запобігає окисненню жирних кислот, забезпечує стійкість і активність епітелію слизових оболонок репродуктивної системи, ШКТ і кон'юнктиви, регулює сперматогенез та зменшує кількість патологічно змінених сперматозоїдів, запобігає переродженню епітелію сім'яних каналців у самців, поліпшує запліднення і ембріональний розвиток плоду у самок.

Вітаміни групи В входять до складу різних ферментів, які беруть участь в обміні вуглеводів, ліпідів, білків, амінокислот, забезпеченні тварин енергією, еритроцитопоезі, синтезі гемоглобіну, процесах тканинного дихання, функціонуванні ЦНС, підтримці структури шкіри та зору, попередженні жирової інфільтрації печінки.

Мідь та Манган – мікроелементи, що беруть участь у гемопоезі, стимулюють синтез гемо- і міоглобіну, еритроцитопоез, входять до складу ферментів тканинного дихання і системи антиоксидантного захисту, необхідні для формування кісткової тканини.

Цинк бере участь в обміні нуклеїнових кислот і синтезі білків, впливає на основні життєві процеси – кровотворення, розмноження, розвитку організму тварин, вуглеводного та енергетичного обміну (Boiko et al., 2020).

Лізин та метіонін – незамінні амінокислоти, що входять до складу майже всіх білків, беруть участь у синтезі біологічно активних речовин, гормонів, ферментів, карнітину, холіну, фосфоліпідів, формуванні колагену (Brovafarma, 2019).

Препарат застосовують для лікування та профілактики порушень обміну речовин, гіповітамінозів, рахіту, остеодистрофії, перед- і післяродового залежування, післяродової гіпокальціємії та гіпофосфатемії, артрозу, захворювань ШКТ та дихальних шляхів, інфекційних та паразитарних захворювань, підтримання відтворної функції, стимуляції продуктивності, росту і розвитку тварин, підвищення неспецифічної резистентності, яйцєносності, покращення стану шкіри та оперення, у періоди підвищеної потреби в поживних речовинах (стресові ситуації, транспортування, проведення ветеринарних заходів, зміна складу корму, високі температури), під час вагітності (друга половина) і лактації, у період вакцинації (Kaliuzhna, 2018).

Мета і завдання дослідження: вивчення токсичної дії препарату “Інкомбівіт” на організм мишей при одноразовому та багаторазовому підшкірному введенні.

Матеріал і методи досліджень

Об'єктом дослідження був препарат “Інкомбівіт”, виготовлений ТОВ “БРОВАФАРМА”. Токсичність препарату “Інкомбівіт” визначали згідно з “Методичними вказівками з визначення токсичних властивостей препаратів, які застосовуються у ветеринарії та тваринництві” та “Доклінічними дослідженнями ветеринарних лікарських засобів” (Kotsiumbas et al., 2006).

Дослідження проводились в умовах атестованого віварію Регіонального центру РЦ “ЕКОМЕДХІМ” Сумського державного університету та Сумського національного аграрного університету (Свідоцтво про атестацію № РУ – 1396/15).

В досліді використовували препарат “Інкомбівіт” експериментальної серії 04, виготовленої ТОВ “БРОВАФАРМА” 08.2018 року.

Це комбінований препарат, який містить жиророзчинні вітаміни, мікроелементи та амінокислоти, що нормалізують обмін речовин, підвищують загальну резистентність, поліпшують продуктивність, збереженість та репродуктивні функції тварин.

Гостру токсичність препарату вивчали на 50 білих мишах масою тіла 19–21 г. та на 20 білих щурах масою 250–295 г. Тварин утримували згідно з санітарними нормами і правилами на стандартному раціоні, (комбікормі), прийнятому у віварії. Воду тварини отримували без обмежень. Перед проведенням досліджень тварин зважували. Препарат “Інкомбівіт” перед пероральним введенням тваринам інтенсивно змішували порівну з дистильованою водою. Після змішування препарат швидко вводили тваринам вранці на голодний шлунок перорально одноразово через зонд з канюлею в дозах 2500, 5000, 7500, 10000 та 12500 мг/кг маси тіла. Годівлю тварин розпочинали через дві години після введення препарату. За мишами вели спостереження впродовж 14 діб після введення препарату. В ході досліджень спостерігали за клінічним станом тварин, враховували їхню активність, та кількість тварин, що загинули. Результати вивчення токсичної дії препарату “Інкомбівіт” вносили в таблицю 1 та проводили розрахунок LD₅₀ гострої препарату для мишей при пероральному введенні за Кербером. Дослідження виконувались з дотриманням правил Практичного керівництва ВООЗ з біологічної безпеки в лабораторних умовах.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення гострої токсичної дії препарату “Інкомбівіт” при пероральному введенні мишам та розрахунок LD₅₀ гострої препарату для мишей при оральному введенні за Кербером становили 7500 ± 229,95 мг/кг маси тіла (табл. 1).

Таблиця 1

Результати вивчення гострої токсичної дії препарату “Інкомбівіт” при пероральному введенні мишам та розрахунок LD₅₀ препарату для мишей при оральному введенні за Кербером

Дози, мг/кг маси тіла	2500	5000	7500	10000	12500
Вижило мишей	10	7	6	5	0
Загинуло мишей	0	3	4	8	10
Z	0	1,5	3,5	6,0	9,0
D	2500	2500	2500	2500	2500
Z x D	0	3750	8750	15000	22500

Дозу LD₅₀ препарату розраховували за формулою:
 $LD_{50} = LD_{100} - (\Sigma (Z \times D) : n)$ де :

LD₁₀₀ – доза препарату, яка спричиняє падіж всіх тварин в групі;

D – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

Z – середнє арифметичне з числа тварин, які загинули;

n – число тварин у групах.

$LD_{50} = 12500 - ((3750 + 8750 + 15000 + 22500) : 10)$
 $= 12500 - 5000 = 7500$ мг/кг маси тіла.

При аналізі графіка “доза-ефективність” визначали показники LD₁₆ та LD₈₄, які становили 3750 та 11250 мг/кг маси тіла.

За формулою Гаддама визначали стандартну похибку LD₅₀ гострої токсичності препарату “Інкомбівіт” для щурів при пероральному введенні:

$S = \sqrt{(K \times E \times D)}$; n, де:

K = 0,564;

E = (LD₈₄ – LD₁₆) : 2;

D – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

n – число тварин у групах.

$S = \sqrt{[0,564 \times [(11250-3750) : 2] \times 2500]} : 10 = \sqrt{(0,564 \times 3750 \times 2500)} : 10 = 229,95$ мг/кг.

Таким чином, LD₅₀ препарату “Інкомбівіт” для мишей при одноразовому пероральному введенні

становить 7500 ± 229,95 мг/кг маси тіла. Вивчення гострої токсичності препарату “Інкомбівіт” при одноразовому пероральному введенні білим щурам. Гостру токсичність препарату “Інкомбівіт” вивчали на 20 білих білих щурах масою 250–295 г. Тварин утримували згідно з санітарними нормами і правилами та на стандартному раціоні, прийнятим у віварії Центру (комбікормі). Воду тварини отримували без обмежень. Перед проведенням досліджень тварин зважували. Препарат “Інкомбівіт” перед пероральним введенням тваринам інтенсивно змішували порівну з дистильованою водою. Після змішування препарат швидко вводили тваринам уранці на голодний шлунок перорально одноразово через зонд з канюлею в дозах 2500, 5000, 7500 та 10000 мг/кг маси тіла. Годівлю тварин розпочинали через дві години після введення препарату. За щурами вели спостереження впродовж 14 діб після введення препарату. В ході досліджень спостерігали за клінічним станом тварин, враховували їхню активність та кількість тварин, що загинули. Результати вивчення токсичної дії препарату “Інкомбівіт” вносили в таблицю 2 та проводили розрахунок LD₅₀ гострої токсичності препарату для білих щурів при пероральному введенні за Кербером.

Таблиця 2

Результати вивчення гострої токсичної дії препарату “Інкомбівіт” при пероральному введенні щурам та розрахунок LD₅₀ гострої препарату для щурів при оральному введенні за Кербером

Дози, мг/кг маси тіла	2500	5000	7500	10000
Вижило щурів	5	4	1	0
Загинуло щурів	0	1	4	5
Z	0	0,5	2,5	4,5
D	2500	2500	2500	2500
Z x D	0	1250	6250	11250

Дозу LD₅₀ препарату розраховували за формулою:
 $LD_{50} = LD_{100} - (\Sigma (Z \times D) : n)$, де:

LD₁₀₀ – доза препарату, яка спричиняє загибель всіх тварин в групі;

D – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

Z – середнє арифметичне з числа тварин, які загинули;

n – число дослідних тварин у групах.

$LD_{50} = 10000 - ((1250 + 6250 + 11250) : 5) = 10000 - 3750 = 6250$ мг/кг маси тіла.

При аналізі графіка “доза-ефективність” визначали показники LD₁₆ та LD₈₄, які становили 3750 та 8750 мг/кг маси тіла.

За формулою Гаддама визначали стандартну похибку LD₅₀ гострої препарату “Інкомбівіт” для щурів при пероральному введенні:

$S = \sqrt{(K \times E \times D)}$; n, де

K = 0,564;

E = (LD₈₄ – LD₁₆) : 2;

D – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

n – число тварин у групах.

$$S = \sqrt{[0,564 \times [(8750 - 3750) : 2] \times 2500] : 5} = \sqrt{(0,564 \times 2500 \times 2500) : 5} = 375,50 \text{ мг/кг.}$$

Таким чином, LD₅₀ гостра препарату “Інкомбівіт” для щурів при пероральному введенні становить 6250 ± 375,50 мг/кг маси тіла.

Висновки

1. LD₅₀ гострої токсичності препарату “Інкомбівіт” при одноразовому пероральному введенні становить 7500 ± 229,95 мг/кг маси тіла для мишей та 6250 ± 375,50 мг/кг маси тіла для щурів.

2. На підставі отриманих результатів досліджень препарат “Інкомбівіт” необхідно віднести до 4 класу небезпеки згідно з Міжнародним стандартом ГОСТ 12.1.007-76 та до категорії 5 за Міжнародною глобальною класифікацією Global Harmonized System, (GHS), оскільки його LD₅₀ для мишей та щурів при одноразовому пероральному введенні перевищує 5000 мг/кг маси тіла.

References

- Boiko, O. V., Honchar, O. F., Lesyk, Y. V., Kovalchuk, I. I., & Gutyj, B. V. (2020). Effect of zinc nanoaquaculture on the biochemical and productive parameters of the organism of rabbits. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(2), 243–248. doi:10.15421/022036.
- Brovafarma (2019). Inkombivit. URL: <http://brovafarma.com.ua/uk/incombivit.html> (in Ukrainian).
- Bushujeva, I. V. (2015). Organizacijno-ekonomichni ta farmakoekonomichni doslidzhennja rivnja farmaceutychnogo zabezpechennja preparatamy dlja ptahivnyctva. *ScienceRise*, 1(3), 57–61. doi: 10.15587/2313-8416.2015.36024 (in Ukrainian).
- Kaliuzhna, T. M. (2018). Vychennja toksychnoi dii preparatu “Inkombivit” pry bagatorazovomu vvedenni. *Materialy XVII Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferencii molodyh uchenyh*. Lviv. NAAN Ukrainy, Instytut biologii tvaryn, 20(4), 106 (in Ukrainian).
- Kosenko, M. V., Kocjumbas, I. Ja., Kosenko, Ju. M., ta in. (2004). Kontrol vplyvu veterynarnyh likarskyh zasobiv na stan imunitetu tvaryn. *Veterynarna medycyna Ukrainy*, 1, 43–44 (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. H., & Patereha, I. P. (2006). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnyh likarskykh zasobiv*. Za red. I.Ya. Kotsiumbasa Lviv. Triada plus (in Ukrainian).
- Lavryshyn, Y. Y., Varkholyak, I. S., Martyshuk, T. V., Guta, Z. A., Ivankiv, L. B., Paladischuk, O. R., Murska, S. D., Gutyj, B. V., & Gufriy, D. F. (2016). The biological significance of the antioxidant defense system of animals body. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S. Z. Gzhytskyj*, 18, 2(66), 100–111. doi: 10.15421/nvlvet6622.
- Martysuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I., & Todoruk, V. B. (2019). Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive “Butaselmavit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(2), 27–30. doi: 10.32718/ujvas2-2.06.
- Martysuk, T. V., Gutyj, B. V., Zhelavskiy, M. M., Midyk, S. V., Fedorchenko, A. M., Todoruk, V. B., Nahirniak, T. B., Kiser, Ya. V., Sus, H. V., Chemerys, V. A., Levkivska, N. D., Iglitskej, I. I. (2020). Effect of Butaselmavit-Plus on the immune system of piglets during and after weaning. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(2), 347–352. doi: 10.15421/2020_106.
- Ostapjuk, A. Y., & Gutyj, B. V. (2020). Influence of milk thistle, methifene and sylimevit on the morphological parameters of laying hens in experimental chronic cadmium toxicosis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 3(1), 42–46. doi: 10.32718/ujvas3-1.08.
- Zakon Ukrainy (2020). “Pro zahyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennja”. №3447-VI vid 13.02.2020 r. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> (in Ukrainian).
- Zhyla, M. I., Kocjumbas, I. Ja., & Stronskyj, Ju. S. (2013). Osnovni pidhody do vychennja efektyvnosti veterynarnyh preparativ imunomoduljujuchoi dii. *Lviv. Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gdzhyckogo*, 15, 1(55), 53–59. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2013_15_1%281%29__12 (in Ukrainian).