



## 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/nvlvet10103

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

UDC 619.615.5

### Determination of acute and subacute toxicity of the drug “Tilovet 20 %”

V. I. Kushnir<sup>1</sup>, I. P. Patereha<sup>1</sup>, I. M. Kushnir<sup>1</sup>, B. V. Gutyj<sup>2</sup>, S. Ya. Martynyk<sup>1</sup>, M. M. Chudyak<sup>1</sup>, T. V. Yurynets<sup>1</sup>, V. A. Smuk<sup>1</sup>, A. S. Kishko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

#### Article info

Received 17.12.2020

Received in revised form

18.01.2021

Accepted 19.01.2021

**Kushnir, V. I., Patereha, I. P., Kushnir, I. M., Gutyj, B. V., Martynyk, S. Ya., Chudyak, M. M., Yurynets, T. V., Smuk, V. A., & Kishko, A. S. (2021). Determination of acute and subacute toxicity of the drug “Tilovet 20 %”. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 23(101), 15–20. doi: 10.32718/nvlvet10103**

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Donetska Str., 11, Lviv, 79019, Ukraine.  
Tel.: +38-096-367-31-37  
E-mail: igorku70@gmail.com

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

The article presents the results of determination of acute and subacute toxicity of the drug “Tilovet 20 %”, which was made on the basis of tylosin tartrate. In result of the conducted researches, it was found out, that LD<sub>50</sub> of the drug “Tilovet 20 %” by intramuscular injection to white mice (calculated by the method of G. Kerber) is 10000 and mg/kg, and for white rats – 9583.33 mg/kg. Long-term use of the drug in a therapeutic dose caused a tendency to the decrease of hemoglobin concentration, amount of erythrocytes, platelets, hematocrit value, mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular volume (MCV), content of the total protein, creatinine level, ALP activity on the background of a slight an increase of amount of leukocytes, urea level, AST and ALT activity compared to the values of the control group. The use of the drug in a dose that is 10 times higher than the therapeutic, caused a probable decrease of hemoglobin concentration by – 6.6 % ( $P < 0.05$ ), platelet count by – 32.5 % ( $P < 0.05$ ), mean corpuscular hemoglobin (MCH) by – 4.2 % ( $P < 0.05$ ), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) by – 1.5 % ( $P < 0.1$ ), hematocrit value by – 4.95 %, and total protein content by – 10.7 % ( $P < 0.05$ ), on the background of a slight an increase of amount of leukocytes by 5.3 %, ALP activity by – 17.5 %, compared to the values of the control group. Therefore, all of the above may indicate to the suppression of hematopoietic processes and a decrease in the protein-synthesizing function of the liver.

**Key words:** acute toxicity, subacute toxicity, laboratory animals, “Tilovet 20 %”, hematological and biochemical parameters.

### Визначення гострої та підгострої токсичності препарату “Тиловет 20 %”

В. І. Кушнір<sup>1</sup>, І. П. Патерега<sup>1</sup>, І. М. Кушнір<sup>1</sup>, Б. В. Гутий<sup>2</sup>, С. Я. Мартиник<sup>1</sup>, М. М. Чудяк<sup>1</sup>, Т. В. Юринець<sup>1</sup>, В. А. Смуk<sup>1</sup>, А. С. Кішко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

У статті наведені результати вивчення гострої та підгострої токсичності препарату “Тиловет 20 %”, виготовленого на основі тилозину тартрат. У результаті проведених досліджень було встановлено, що LD<sub>50</sub> препарату “Тиловет 20 %” за внутрішньом'язового введення білим мишам (обчислення за методом Г. Кербера) становить 10000 та мг/кг, а для білих щурів – 9583,33 мг/кг. Довготривале застосування препарату у терапевтичній дозі викликало тенденцію до зниження концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, тромбоцитів, величини гематокриту, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середнього об'єму еритроцита (MCV), вмісту загального білка, рівня креатиніну, активності ЛФ на тлі незначного зростання кількос-

ті лейкоцитів, рівня сечовини, активності АсАТ та АлАТ порівняно з величинами контрольної групи. Застосування препарату у дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, викликало вірогідне зниження концентрації гемоглобіну на 6,6 % ( $P < 0,05$ ), кількості тромбоцитів – на 32,5 % ( $P < 0,05$ ), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) – на 4,2 % ( $P < 0,05$ ), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) – на 1,5 % ( $P < 0,01$ ), величини гематокриту – на 4,95 % та вмісту загального білка – на 10,7 % ( $P < 0,05$ ) на тлі незначного зростання кількості лейкоцитів на 5,3 %, активності ЛФ – на 17,5 % порівняно з величинами контрольної групи. Отже, усе вищевказане може свідчити про пригнічення процесів кровотворення та зниження протеїнсинтезувальної функції печінки.

**Ключові слова:** гостра токсичність, підгостра токсичність, лабораторні тварини, “Тиловет 20 %”, гематологічні та біохімічні показники.

## Вступ

Тваринництво є провідною галуззю сільського господарства, основним завданням якого є забезпечення виробництва продукції тваринного походження (Bryk, 2018; Martyshuk et al., 2019; Grymak et al., 2020). Сьогодні в умовах інтенсифікації виробництва продукції тварини постійно піддаються впливу стресовим явищам та чинникам зовнішнього середовища. При цьому знижується продуктивність тварин, що своєю чергою спричиняє зниження імунітету, імунодефіцитних станів, збільшення захворюваності та призводить до економічних збитків (Himicheva, 2006; Martyshuk et al., 2020; Leskiv et al., 2021).

У таких випадках для корекції імунодефіцитних станів та профілактики захворювань, в тому числі шлунково-кишкового тракту, використовують пробіотичні препарати та лізати мікроорганізмів, зокрема препарати, виготовлені на основі пептидогліканів (Havkin, 2003; Sidashova et al., 2020; Vasylyev et al., 2021). Оскільки їх застосування сприяє зменшенню умовно-патогенної мікрофлори і зростанню кількості лакто- та біфідобактерій, що своєю чергою забезпечує стійкість макроорганізму до несприятливих факторів (Kushnir et al., 2014; 2017).

Однак, залежно від стану тварин чи перебігу захворювання, застосування пробіотичних препаратів є малоефективним. Тому у таких випадках виправданим є застосування антибактеріальних препаратів. Адже сьогодні антибіотики залишаються незамінними лікарськими засобами, які застосовуються для лікування та профілактики інфекційних захворювань (Chekman, 2001; Violin et al., 2001).

Проте надмірне використання антибіотиків призвело до того, що значна кількість антибактеріальних засобів є неефективними при використанні та здатні викликати резистентність мікроорганізмів до антибіотиків. При цьому постійно постає питання пошуку нових ефективних протимікробних засобів (Avdieieva, 1998; Summer, 2002).

У зв'язку з цим особливої уваги заслуговує антибіотик макролідного ряду тилозин тартрат. Антибіотики даного ряду застосовуються для фармакотерапії інфекційних захворювань, в тому числі при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника (Prescott & Baggot 1993; Adams, 2001). За цих умов надзвичайно важливим є проведення токсикологічних досліджень.

## Матеріал і методи досліджень

препарат застосовували у діапазоні доз 2500, 5000 та 15000 мг/кг маси тіла, при цьому на кожну дозу препарату було використано по три тварини. При проведенні розгорнутого дослідження було сформовано за принципом аналогів 6 груп тварин по 6 тварин в кожній. Тваринам дослідних груп препарат застосовували у дозах 2500, 5000, 7500, 10000, 12500 та 15000 мг/кг маси тіла. На основі отриманих даних середньосмертельну дозу препарату визначали методом Г. Кербера.

Досліджуваний препарат вводили одноразово, внутрішньом'язово. Після введення препарату “Тиловет 20%” спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

У подальшому проводили визначення впливу препарату за тривалого застосування у підгострому досліді. Підгостру токсичність препарату “Тиловет 20 %” вивчали на 2–3-місячних білих щурах масою тіла 180–200 г. З цією метою було сформовано за принципом аналогів контрольну та дві дослідні групи тварин, по 6 щурів в кожній. Тваринам контрольної групи вводили воду для ін'єкцій. Тваринам I дослідної групи досліджуваний препарат вводили у терапевтичній дозі – 0,05 мл/кг м. т., тваринам II дослідної групи – десятикратну терапевтичну – 0,5 мл/кг м. т. Досліджуваний засіб застосовували внутрішньом'язово тваринам дослідних груп упродовж 14 діб. При цьому упродовж усього періоду експерименту вели спостереження за клінічним станом та поведінкою тварин.

На наступну добу після закінчення введення лабораторних тварин за легкого ефірного наркозу декапітували, відбирали проби крові, проводили гематологічні та біохімічні дослідження за загальноновизнаними методиками та розтирали і визначали коефіцієнти маси органів порівняно з контрольною групою. Для гематологічних досліджень використовували кров стабілізовану ЕДТА, а для біохімічних досліджень – сироватку крові. В стабілізованій крові визначали: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, лейкограму, гематокрит, індекси червоної крові – за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18. У сироватці крові визначали: загальний білок за допомогою рефрактометра РФ-22, активність ензимів (АлАТ, АсАТ, ЛФ), вміст креатиніну, сечовини за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналіза-

тора HumaLyzer 3000 з використанням стандартних наборів фірми Human.

### Результати та їх обговорення

При визначенні гострої токсичності препарату “Тиловет 20 %” на білих мишах отримали дані, що наведені у таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, внутрішньом’язове застосування препарату “Тиловет 20 %”

білим мишам у дозі 7500, 10000, 12500 та 15000 мг/кг викликало загибель тварин, що у відсотках складало відповідно 16,7, 50, 83,3 та 100 %. При цьому було встановлено, що застосування препарату у дозі 5000 мг/кг маси тіла не викликало захворювання чи загибелі тварин.

Результати визначення середньосмертельної дози (LD<sub>50</sub>) препарату “Тиловет 20 %” на білих мишах наведено в таблиці 2.

**Таблиця 1**

Показники токсичності препарату “Тиловет 20 %” на білих мишах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин	
		всього	у %
6	5000	0	0
6	7500	1	16,7
6	10000	3	50
6	12500	5	83,3
6	15000	6	100

**Таблиця 2**

Визначення середньосмертельної дози препарату “Тиловет 20 %” на білих мишах за внутрішньом’язового введення (n = 6)

Доза, (мг/кг)	5000	7500	10000	12500	15000
Вжило	6	5	3	1	0
Загинуло	0	1	3	5	6
Z	0,5	2	4	5,5	
d	2500	2500	2500	2500	
z d	1250	5000	10000	13750	

LD<sub>50</sub> розраховували за формулою (1):

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: LD<sub>100</sub> – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

LD<sub>50</sub> препарату “Тиловет 20 %” складала:

$$LD_{50} = 15000 - (30000 : 6) = 15000 - 5000 = 10000 \text{ мг/кг.}$$

Отже, середньосмертельна доза препарату “Тиловет 20 %” для білих мишей становить 10000 мг/кг маси тіла.

При визначенні гострої токсичності на білих щурах за внутрішньом’язового введення отримали дані, наведені у таблиці 3.

**Таблиця 3**

Показники токсичності препарату “Тиловет 20 %” на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин	
		всього	у %
6	2500	0	0
6	5000	1	16,7
6	7500	2	33,3
6	10000	3	50
6	12500	4	66,6
6	15000	6	100

Як видно з даних, наведених у таблиці 3, внутрішньом’язове введення досліджуваного препарату у дозі 15000 мг/кг маси тіла викликало 100 % загибель тварин, а у дозі 12500 мг/кг маси тіла – 66,6 % тварин.

Результати визначення середньосмертельної дози (LD<sub>50</sub>) препарату “Тиловет 20 %” на білих щурах наведено в таблиці 4.

**Таблиця 4**

Середньосмертельні дози препарату “Тиловет 20 %” на білих щурах за внутрішньом’язового введення

Доза, (мг/кг)	2500	5000	7500	10000	12500	15000
Вижило	6	5	4	3	2	0
Загинуло	0	1	2	3	4	6
Z	0,5	1,5	2,5	3,5	5	
d	2500	2500	2500	2500	2500	
z d	1250	3750	6250	8750	12500	

LD<sub>50</sub> розраховували за формулою (1):

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: LD<sub>100</sub> – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

LD<sub>50</sub> препарату “Тиловет 20 %” складала:

$$LD_{50} = 15000 - (32500 : 6) = 15000 - 5416,66 = 9583,33 \text{ мг/кг.}$$

Отже, середньосмертельна доза препарату “Тиловет 20 %” для білих щурів становить 9583,33 мг/кг маси тіла.

Таким чином, LD<sub>50</sub> препарату “Тиловет 20 %” для білих мишей та щурів становить відповідно 10000 та 9583,33 мг/кг маси тіла.

При вивченні впливу препарату на організм лабораторних тварин за умов довготривалого застосування було встановлено, що 14-добове внутрішньом’язове застосування досліджуваного препарату у терапевтичній та 10-кратній від терапевтичної дози не викликало загибелі тварин дослідних груп. У тварин дослідних груп не було виявлено будь-яких змін у поведінці та зовнішньому вигляді. Лабораторні тварини були активними, рухливими та не відрізнялися від тварин контрольної групи.

У подальшому проводили визначення вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів за 14-добового застосування препарату “Тиловет 20 %”. При визначенні вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів отримали дані, що наведені в таблиці 3.

**Таблиця 3**

Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів (M ± m, n = 6)

Внутрішні органи	Групи тварин		
	контрольна	1 група	2 група
Печінка	30,1 ± 1,0	30,3 ± 1,0	31,7 ± 0,8
Селезінка	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,07	2,8 ± 0,1
Серце	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,2
Легені	9,05 ± 1,5	7,4 ± 0,5	7,3 ± 0,4
Нирка права	3,2 ± 0,09	3,3 ± 0,08	3,4 ± 0,1
Нирка ліва	3,3 ± 0,3	3,0 ± 0,09	3,06 ± 0,1
Маса тіла	225,0 ± 3,5	223,3 ± 3,7	225,7 ± 1,9

Як видно з даних, наведених у таблиці 3, 14-добове внутрішньом’язове застосування препарату “Тиловет 20 %” у терапевтичній та 10-кратній від терапевтичної дози не викликало вірогідних змін у вагових коефіцієнтах маси печінки, селезінки, серця, легень, нирок та маси тіла порівняно з величинами контрольної групи тварин.

При визначенні гематологічних показників отримали дані, що наведені в таблиці 4. Встановлено, що застосування препарату “Тиловет 20 %” у терапевтичній дозі викликало тенденцію до зниження концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, тромбоцитів, величини гематокриту, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середнього об’єму еритроцита (MCV) на тлі незначного зростання кількості лейкоцитів порівняно з величинами контрольної групи. Крім того, було встановлено, що у тварин II дослідної групи, яким застосовували препарат у 10-кратній від

терапевтичної дози, спостерігали вірогідне зниження концентрації гемоглобіну на – 6,6 % (P < 0,05), кількості тромбоцитів на – 32,5 % (P < 0,05), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) на – 4,2 % (P < 0,05), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) на – 1,5 % (P < 0,01), величини гематокриту на – 4,95 % на тлі незначного зростання кількості лейкоцитів на 5,3 % порівняно з величинами контрольної групи.

При визначенні біохімічних показників сироватки крові отримали дані, наведені у таблиці 5.

При вивченні впливу препарату на біохімічні показники сироватки крові у тварин дослідних груп виявлено тенденцію до зростання активності АсАТ, АлАТ на тлі зниження вмісту загального протеїну, рівня креатиніну, загального білірубину та ЛФ порівняно з величинами тварин контрольної групи.

**Таблиця 4**Гематологічні показники крові білих щурів на 15-у добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “Тиловет 20 %” ( $M \pm m, n = 6$ )

Показники	Контрольна	1 група (терапевтична доза)	2 група (10-кратна доза)
Гемоглобін, г/л	154,2 ± 3,9	149,5 ± 1,8	144,0 ± 2,3*
Еритроцити, Т/л	7,1 ± 0,2	7,02 ± 0,09	6,9 ± 0,1
Лейкоцити, г/л	8,6 ± 0,6	12,2 ± 1,9	9,06 ± 1,5
Тромбоцити	836,0 ± 40,2	756,8 ± 61,5	1108,2 ± 77,9*
Гематокрит	38,4 ± 0,8	37,2 ± 0,5	36,5 ± 0,5
МСН, пг	21,6 ± 0,2	21,3 ± 0,3	20,7 ± 0,2*
МСНС, г/дл	40,1 ± 0,2	40,2 ± 0,4	39,5 ± 0,1**
МСV, мкм <sup>3</sup>	53,8 ± 0,6	52,9 ± 0,3	52,5 ± 0,7

Примітка: \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ **Таблиця 5**Біохімічні показники крові білих щурів на 15-у добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “Тиловет 20 %” ( $M \pm m, n = 6$ )

Показники	Контрольна	1 група (терапевтична доза)	2 група (10-кратна доза)
Загальний протеїн, г/л	77,3 ± 2,2	72,4 ± 1,5	69,0 ± 0,6**
Сечовина, ммоль/л	5,1 ± 0,4	5,7 ± 0,5	5,3 ± 0,2
Креатинін, мкмоль/л	81,8 ± 2,2	76,9 ± 3,0	75,6 ± 2,6
АсАТ, Од/л	167,7 ± 14,4	226,6 ± 14,06*	212,7 ± 16,7
АлАТ, Од/л	53,0 ± 4,3	58,4 ± 4,1	53,5 ± 4,5
ЛФ, Од/л	125,9 ± 26,5	116,5 ± 5,9	103,8 ± 3,9
Заг. білірубін, мкмоль/л	3,2 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3

Примітка: \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ 

Аналіз отриманих даних вказує на те, що застосування препарату “Тиловет 20 %” у 10-кратній від терапевтичної дози викликало тенденцію до зниження концентрації гемоглобіну, величини гематокриту, кількості тромбоцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) та вмісту загального білка на фоні підвищення активності АсАТ, АлАТ, на фоні зниження кількості загального білка в крові, може вказувати на пригнічення процесів кровотворення та зниження протеїнсинтезувальної функції печінки.

### Висновки

1. Середньосмертельна доза ( $LD_{50}$ ) препарату “Тиловет 20 %” за внутрішньом’язового введення білим мишам (обчислення за методом Г. Кербера) становить 10000 та мг/кг, а для білих щурів – 9583,33 мг/кг.

2. Застосування препарату у дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, викликало зниження концентрації гемоглобіну, величини гематокриту, кількості тромбоцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) та вмісту загального білка на фоні підвищення активності АсАТ, АлАТ, на фоні зниження кількості загального білка в крові, може вказувати на пригнічення процесів кровотворення та зниження протеїнсинтезувальної функції печінки.

**Відомості про конфлікт інтересів.** Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів щодо їх вкладу та результатів досліджень.

### References

- Adams, H. R. (2001). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Ames: Iowa State University Press, 876–882.
- Avdieieva, L. V. (1998). Problema rezystentnosti mikroorhanizmiv do antybiotykyv. *Laboratorna diahnozyka*, 3(5), 36–38 (in Ukrainian).
- Bryk, M. M. (2018). Suchasnyi stan ta perspektyvy rozvytku haluzi tvarynnytstva v Ukraini. *Ekonomichniy analiz. Ternopil*, 28(4), 331–337. URL: <https://www.econa.org.ua/index.php/econa/article/view/1649/6565656727> (in Ukrainian).
- Chekman, I. S. (2001). Kliniko-farmakolohichni vlastyvoli antybiotykyv. *Suchasni infektsii*, 2, 76–89 (in Ukrainian).
- Grymak, Y., Skoromna, O., Stadnytska, O., Sobolev, O., Gutyj, B., Shalovylo, S., Hachak, Y., Grabovska, O., Bushueva, I., Denys, G., Hudyma, V., Pakholkiv, N., Jarochoyich, I., Nahirniak, T., Pavliv, O., Farionik, T., & Bratyuk, V. (2020). Influence of “Thireomagnile” and “Thyrioton” preparations on the antioxidant status of pregnant cows. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(1), 122–126. doi: 10.15421/2020\_19.



- Havkin, A. I. (2003). Mikrobiocenoz kishhechnika i imunitet. *RMZh*, 11(3), 122–126 (in Russian).
- Himicheva, S. N. (2006). Fiziologicheskie aspekty primenijarastitel'nyh preparatov v sochetanii s lipoevoj kislotoj dlja korrekcii otemnogo stressa u porosjat: avtoref. dis. nasoisk. nauchn. Stepeni kand. biol. nauk: spec. 03.00.13 "Fiziologija". Orel, 20 (in Russian).
- Kushnir, V. I., Brezvnyn, O. M., Kushnir, I. M., Avdosieva, I. K., & Hutyi, B. V. (2017). Patent na korysnu model № 119267. Sposib pidvyshchennia imunnoho statusu orhanizmu kurchat-broileriv u systemi zakhodiv iz profilaktyky virusnykh zakhvoriuvan. Zareiestrovano 25.09.2017 (in Ukrainian).
- Kushnir, V. I., Kushnir, M. I., & Semen, I. S. (2014). Vplyv biolohichno aktyvnoho zasobu na osnovi peptydohlikanu na mikrofloru kyshechnyku laboratornykh tvaryn. *NTB In-tu biolohii tvaryn i DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok*. Lviv, 15(2,3), 162–166. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt\\_2014\\_15\\_2-3\\_35](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt_2014_15_2-3_35) (in Ukrainian).
- Leskiv, Kh. Ya., Gufriy, D. F., Gutyj, B. V., Khalak, V. I., Hariv, I. I., Martyshuk, T. V., Guta, Z. A. (2021). The effect of methiphen, methionine, and phenarone on the humoral part of the immune System of piglets in experimental chronic nitrate-nitrite toxicosis. *Colloquium-journal*, 7(94), 12–15. doi: 10.24412/2520-6990-2021-794-12-15.
- Martyschuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I., & Todoriuk, 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.
- Martyschuk, T. V., Gutyj, B. V., Zhelavskiy, M. M., Midyk, S. V., Fedorchenko, A. M., Todoriuk, V. B., Nahirniak, T. B., Kisera, 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.
- Prescott, J. F., & Baggot J. D. (1993). Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 2nd ed. Ames, IA: Iowa State University Press, 187–203.
- Sidashova, S. O., Gutyj, B. V., Khalak, V. I., & Humeny, O. G. (2020). Influence of complex action of probiotic and specific prophylaxis of associated mucosal diseases on some quantitative traits of dairy cattle performance. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 22(97), 79–87. doi: 10.32718/nvlvet9714.
- Summers, A. O. (2002). Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. *Clin. Infect. Dis.*, 34(3), 85–92. doi: 10.1086/340245.
- Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xanthine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(1), 315–318. doi: 10.15421/2021\_47.
- Violin, B. V., Abramov, V. E., & Kovalev, V. F. (2001). Himioterapija pri bakterial'nyh i parazitarnyh boleznyah. *Veterinarija*, 1, 17–18 (in Russian).