

## МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У МУРЧАКІВ ЗА ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ *AEROCOCCUS VIRIDANS* В УМОВАХ НЕКОМФОРТНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ

*І. А. Бібен, канд. вет. наук, доцент,  
О. І. Сосницький, д-р вет. наук, професор,  
В. В. Зажарський, канд. вет. наук, доцент,  
Н. І. Козак, доктор філософії (PhD),  
Н. Г. Усеєва, старший викладач*

Дніпровський державний аграрно-економічний університет,  
вул. С. Єфремова, 25, м. Дніпро, 49600, Україна  
[bibenvet@ukr.net](mailto:bibenvet@ukr.net)

*Організм сільськогосподарських тварин є в нерозривному зв'язку з навколишнім середовищем, з яким відбувається постійний обмін речовинами, енергією й інформацією, тобто це відкрита метаболічна система, яка залежить від умов існування. Тому дуже важливо створювати найбільш сприятливі технології експлуатації фізіологічних можливостей тварин в умовах фізіологічного добробуту і епідеміологічного благополуччя. Це є фундаментом отримання високоякісної і біобезпечної продукції тваринництва. Одним з поширених негативних факторів порушень фізіологічних потреб організму тварин є дія перманентного стресу низької інтенсивності мультивалентної етіології. При розвитку негативних патофізіологічних порушень змінюється кількісний і якісний склад мікробіоти товстого кишечника, як динамічної мікробіальної спільноти транзиторних і резидентних популяцій, що розвиваються за хемостатним принципом функціонування. Відновлення і корекція мікробіоти товстого кишечника і трансформація порушеної рівноваги міжпопуляційного співвідношення є ефективним засобом усунення негативних наслідків стрес-впливу на організм тварин. Резидентна пробіотична мікрофлора представлена великим колом різноманітним прокаріотичних мікробіонтів і багато референтних штамів використовуються в терапевтичних і профілактичних цілях. Дуже перспективним і ефективним є *Aerococcus viridans*, який є в різних біотопах макроорганізму і є показником фізіологічного благополуччя організму, тому що він чутливий до токсичних сполук і антимікробних речовин, але за перманентного застосування проявляє виражені антагоністичні властивості проти транзиторної мікрофлори з потенційно-патогенними властивостями внаслідок інгібування їх колонізаційних властивостей та проявляє детоксикаційні потенції. Для моделювання перманентного стресу низької інтенсивності використали мурчаків, як теплолюбних тварин, чутливих до некомфортних температур зовнішнього середовища і помістили їх у побутовий холодильник на десять діб за температури 6-8 °С. В якості антистресового фактору перорально задавали пробіотичну культуру виробничого штаму VI-07 *Aerococcus viridans* в дозі  $2 \times 10^9$  КУО/см<sup>3</sup>. Аналогічний дослід провели в комфортних умовах, тобто за температури 20-22 °С. Метаболічні зміни в організмі мурчаків фіксували за лабораторного дослідження крові. Культура пробіотика не впливає на нормергічні процеси макроорганізму і не змінює показників за межі фізіологічної норми, але при застосуванні в умовах температурного стресу низької інтенсивності надає позитивний ефект для адаптаційно-компенсаторних механізмів макроорганізму і проявляє протективні потенції до нерезидентної мікробіоти.*

**Ключові слова:** ПРОБІОТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, *AEROCOCCUS VIRIDANS*, ГІПОТЕРМІЯ, СТРЕС НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ, ФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ, ІНДЕФЕРЕНТНІСТЬ РЕЗИДЕНТНОЇ МІКРОБІОТИ.

## **METABOLIC CHANGES IN BURNS DURING ORAL ADMINISTRATION OF *AEROCOCCUS VIRIDANS* IN UNCOMFORTABLE TEMPERATURE CONDITIONS**

*I. A. Biben, O. I. Sosnytskyi, V. V. Zazharskyi, N. I. Kozak, N. G. Useeva*

Dnipro State Agrarian and Economic University  
St. S. Yefremova 25, Dnipro, 49600, Ukraine  
[bibenvet@ukr.net](mailto:bibenvet@ukr.net)

The organism of farm animals is in an inextricable connection with the environment, with which there is a constant exchange of substances, energy and information, that is, it is an open metabolic system that depends on the conditions of existence. Therefore, it is very important to create the most favorable technologies for exploiting the physiological capabilities of animals in conditions of physiological well-being and epidemiological well-being. This is the foundation for obtaining high-quality and bio-safe animal husbandry products. One of the common negative factors of violations of the physiological needs of the animal body is the effect of low-intensity permanent stress of multivalent etiology. During the development of negative pathophysiological disorders, the quantitative and qualitative composition of the microbiota of the large intestine changes, as a dynamic microbial community of transient and resident populations that develop according to the chemo-static principle of functioning. Restoration and correction of the microbiota of the large intestine and transformation of the disturbed equilibrium of the interpopulation ratio is an effective means of eliminating the negative effects of stress on the animal body. The resident probiotic microflora is represented by a wide variety of prokaryotic microbiota and many reference strains are used for therapeutic and prophylactic purposes. *Aerococcus viridans* is very promising and effective, which lives in various biotopes of the macro-organism and is an indicator of the physiological well-being of the organism, because it is sensitive to toxic compounds and antimicrobial substances, but with permanent use it exhibits pronounced antagonistic properties against transient microflora with potentially pathogenic properties due to inhibition of their colonization abilities and exhibits detoxification potentials. Ants were used to simulate low-intensity permanent stress. as heat-loving animals sensitive to uncomfortable temperatures of the external environment and placed them in a household refrigerator for ten days at a temperature of 6-8 °C. Probiotic culture of production strain BI-07 *Aerococcus viridans* in a dose of  $2 \times 10^9$  CFU/cm<sup>3</sup> was administered orally as an anti-stress factor. A similar experiment was conducted in comfortable conditions, that is, at a temperature of 20-22 °C. Metabolic changes in the body of ants were recorded during a laboratory blood test. Probiotic culture does not affect the normergic processes of the macro-organism and does not change indicators beyond the physiological norm, but when used in conditions of low-intensity temperature stress, it has a positive effect on the adaptation-compensatory mechanisms of the macro-organism and shows protective potential in relation to non-resident microbiota.

**Keywords:** PROBIOTIC PROPERTIES, *AEROCOCCUS VIRIDANS*, HYPOTHERMIA, LOW INTENSITY STRESS, PHYSIOLOGICAL CHANGES, INDIFFERENCE OF RESIDENT MICROBIOTA.

Пріоритетною задачею сільськогосподарської галузі народногосподарського комплексу є виробництво продуктів харчування і забезпечення продовольчої безпеки країни. Продукція тваринництва відповідає нагальним потребам споживачів в тваринному білку в різноманітному вигляді і інших незамінних нутрієнтів нативного походження. Продукція

тваринництва є незамінною і життєво важливою для функціонування людського організму. Отримання необхідної кількості високоякісної і біобезпечної тваринницької продукції неможливо без створення технологічних систем, що забезпечують добробут і високий рівень здоров'я сільськогосподарських тварин за повної відсутності зоонозів (Bergmark, 2000; Shank, & Kolher, 2009; Gortazar et al., 2015; Zazharskyi et al., 2020).

Сільськогосподарські тварин, особливо з високим рівнем генетичної модифікації надприродних фізіологічних можливостей макроорганізму для формування фінансових надприбутків за рахунок отримання біологічно можливої кількості тваринницької продукції – молоковіддачі та м'язової маси тіла, або іншої форми продуктивності, знаходяться в стані постійного фізіологічного стресу надлишкової експлуатації своїх генетично детермінованих метаболічних можливостей (Bruerton, 2002; Nguyen et al., 2007; West et al., 2009; Biben et al., 2018).

Організм тварин – це унікальний продукт довготривалого історико-еволюційного розвитку на основі принципів адаптації і селекції Дарвіна щодо найбільш пристосованих індивідів, які мають репродуктивні переваги перед іншими співчленами видової популяції, і в сукупності корелятивних властивостей і зворотних зв'язків це призвело до виникнення екологічно пластичних біологічних моделей з максимальним пристосуванням до певних умов існування в природному середовищі. Розвиток цивілізації і сільського господарства, доместикація рослин і тварин призвели к тому, що виникла ситуація дезадаптації і дисбалансу фізіологічних можливостей макроорганізму продуктивних тварин відносно технологічних умов утримання. До того ж різко змінився характер епізоотичних відносин між популяціями мікробіонтів з патогенними і потенційно-патогенними потенціями і популяціями чутливих тварин при утриманні великої кількості тварин на обмежених територіях за штучної концентрації. Виникли непереборні, надсильні і перманентні умови стресування різноманітними чинниками біологічної і небіологічної природи. Одним з таких перманентно існуючих механізмів шкідливого впливу на організм є зміни в мікробіомі товстого кишечника, що потребує корекції мікробіальними засобами (Chumachenko et al., 2004; Ryzhenko, 2005; Biben et al., 2019).

Резидентна мікрофлора макроорганізму має дуже важливе значення для нормального функціонування всіх систем і органів та складається з асоціації мікробіонтів, притаманних для певних видів тварин, але є універсальні прокариоти, які розповсюджені повсюдно і є убіквітарними. Одним з таких мікроорганізмів є *Aerococcus viridans*, який виконує важливі функції по підтримці мікробіального гомеостазу мікробіоми товстого кишечника, детоксикаційних і метаболічних процесах мікробного перетравлення хімусу, а також блокуванню колонізаційних потенцій і формуванню антимікробного бар'єру супротив транзитної нетипової мікрофлори за рахунок синтезу атомарних сполук кисню і кислих компонентів органічних кислот (Gotsulia et al., 2018; Kassich et al., 2019; Zazharskyi et al., 2021).

Метою роботи є вивчення впливу пробіотичного резидентного мікроорганізму на прикладі виробничого штаму *VI-07 Aerococcus viridans* на метаболізм мурчаків в стресових умовах низької інтенсивності.

**Матеріали і методи.** Бактеріологічні дослідження пробіотика і скринінг метаболічних процесів в організмі мурчаків проводили в лабораторії біотехнології та віварії кафедри інфекційних хвороб і в лабораторії біохімії науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК факультету ветеринарної медицини Дніпровського ДАЕУ.

Для отримання бактеріальної маси пробіотика використовували виробничий штам *VI-07 Aerococcus viridans*, який ми отримали від здорових курчат-бройлерів і запатентували (Biben & Kremenchutskyi, 2019). Культивували аерококи на простих живильних середовищах – МПБ і МПА, а накопичення бактеріальної маси пробіотика проводили на збагачених рідких елективних живильних середовищах – МПБ на основі перевару Хотингера (МПБ на ОПХ) за

37-38 °С впродовж двох діб до отримання концентрації прокариот  $\sim 2-3 \times 10^9$  КУО/см<sup>3</sup>. Кінцеву концентрацію аерококів визначали культуральним методом, розсівом десятикратних розведень суспензії аерококів на щільні елективні живильні середовища (МПА на ОПХ) і наступним підрахунком ізольованих колоній, як показників колонієутворюючих одиниць. Морфо-тинкторіальні властивості та бактеріальну чистоту культури вивчали за фарбуванням мазків за Грамом і Романовським-Гімза (Vlizlo et al., 2012).

Скринінг метаболічних змін фізіологічного стану макроорганізму під дією пробіотика і в контролі проводили за стандартизованими біохімічними методиками в ручному і інструментальному режимі, так: загальний білок визначали біуретовим методом, білкові фракції крові – за реакцією з бромкрезоловим зеленим (альбумінова фракція), вміст глобулінів і білковий коефіцієнт – розрахунковим методом, вміст аспартат- та аланінамінотрансферази – за методом Райтмана-Френкеля, вміст креатиніну – за методом Поппера, вміст сечової кислоти – за реакцією з реактивом Фоліні.

Морфологічні характеристики крові вивчали інструментальними методами за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору Miura 200 (BioSystems, Іспанія).

Біологічне дослідження проводили на 24 безпородних рандомізованих мурчаках, живою масою тіла 350-400 г, яких поділили на 4 групи по 6 тварин в кожній. Вивчали біологічний вплив на організм мурчаків пробіотичного мікроорганізму *Aerococcus viridans* штам *VI-07* методом дозованого перорального введення в об'ємі 1 см<sup>3</sup> добової бульйонної культури з накопиченням  $2 \times 10^9$  КУО однократно на добу впродовж 10 діб. Дві групи тварин були контрольними, тобто не отримували пробіотик і слугували фоном порівняння, а дві групи – дослідними – їм задавали препарат. Для створення стресу низької інтенсивності використовували утримання тварин в побутовому холодильнику за температури 6-8 °С. Пробіотик задавали одній дослідній групі в комфортних умовах утримання – 20-22 °С, другій дослідній групі – в гіпотермальних стресових умовах побутового холодильника – 6-8 °С. В аналогічних умовах з дослідними тваринами знаходились і відповідні їм контрольні групи.

Кількісні показники досліджень були оброблені на РС методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel.

**Результати й обговорення.** Для вивчення протективних потенцій резидентної пробіотичної мікрофлори товстого кишечника ссавці представлені різноманітною асоціацією прокариотичних мікробіонтів використали виробничий штам *VI-07 Aerococcus viridans*. Цей штам був отриманий загально прийнятими бактеріологічними методами на елективно-селективному середовищі від здорових курчат-бройлерів і придатний для виготовлення пробіотиків і симбіотиків. За своїми біологічними властивостями штам є індіферентним щодо нормергічних фізіологічних функцій, володіє вираженими пробіотичними властивостями резидентного прокариота і є мікробіальним індикатором біологічного благополуччя макроорганізму.

Враховуючи, що організм сільськогосподарських тварин перманентно відчуває стрес низької інтенсивності різноманітного походження, було прийнято рішення про моделювати стресорний вплив на основі некомфортної температури в діапазоні 6-8 °С з використанням пероральної дачі бульйонної бактеріальної культури пробіотика *Aerococcus viridans*, з метою нормалізації фізіологічних функцій організму. Для порівняльного контролю ситуації аналогічний дослід провели в нормальних умовах кімнатної температури 20-22 °С. Дослід тривав 10 діб, годування було за звичайним раціоном. По закінченні терміну спостереження відібрали кров у всіх мурчаків з порожнини серця і дослідили в лабораторії біохімії НДЦ.

Дві групи мурчаків, контрольну і дослідну, помістили в побутовий холодильник з ледь відчиненими дверцятами для аерації. Раз на добу задавали перорально пробіотик. Мурчаки досить важко переносили холодову травму, кріопротективного ефекту від прийому прокариот не відмічали.

Результати інструментальних лабораторних досліджень морфо-біохімічної характеристики крові контрольних і дослідних мурчаків в комфортних умовах і за умов гіпотермального стресу невисокої інтенсивності представлені в таблиці.

Таблиця

**Кількісні показники морфологічних і біохімічних змін в крові мурчаків під дією пробіотику *Aerococcus viridans* штам VI-07 в нормі і за гіпотермального стресу (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин			
	Контроль 20-22 °С	Дослід 20-22 °С	Контроль 6-8 °С	Дослід 6-8 °С
Загальний білок, г/л	51,5±3.9	53,1±4.4	45,4±3.2	45,6±4.1
Альбуміни, г/л	34,4±2.4	38,6±2.9	22,0±2.1	23,4±1.7
Глобуліни, г/л	17,0±1.4	15,0±1.3	23,0±1.6	22,0±1.7
Білковий коефіцієнт	2,0±0.16	2,5±0.19	1,0±0.08	1,1±0.07
Сечовина, ммоль/л	10,6±0.81	16,8±1.21*	19,0±1.34	19,0±1.46
Азот сечовини, мг%	20,3±1.45	32,1±2.46*	36,3±3.02	36,3±2.58
Креатинін, мкмоль/л	56±4.1	53±4.4	63±4.8	63±5.2
АСТ, Од/л	13,1±0.92	16,0±1.23	12,5±0.86	12,4±0.92
АЛТ, Од/л	87,2±7.24	61,0±4.66	55,2±4.23	58,3±4.14
АСТ/АЛТ	0,1±0.008	0,3±0.021*	0,2±0.21	0,2±0.014
Лужна фосфатаза, Од/л	434,1±31,1	300,6±25,05*	234,6±18,03	240,0±21,2
Амілаза, Од/л	1157,9±89,0	1227,5±87,7	556,4±42,8	580,0±44,6
Загальний білірубін мкмоль/л	10,3±0,85	3,7±0,27**	5,9±0,43	5,9±0,49
Глюкоза, ммоль/л	3,9±0,28	3,7±0,30	1,2±0,09	1,2±0,08
Са, ммоль/л	3,0±0,24	3,0±0,21	2,6±0,22	2,5±0,23
Р, ммоль/л	5,2±0,4	5,3±0,3	5,4±0,3	5,4±0,3
Са/Р	0,6±0,04	0,6±0,04	0,5±0,38	0,5±0,039
Холестерин, ммоль/л	1,7±0,12	1,4±0,1	1,7±0,13	1,6±0,12
ГГТ, Од/л	13±0,9	12±0,9	13±0,9	12±0,9
Гемоглобін, г/л	113±8,1	110±8,4	66±5,1	65±4,6
Гематокрит, %	29,0±2,23	26,0±2,1	14,0±1,07	13,9±0,99
Еритроцити Т/л	4,9±0,35	4,5±0,32	3,4±0,24	3,4±0,28
МСV (середній об'єм еритроцита) (10-15/л)	59,18±4,23	57,78±4,82	41,0±3,1	40,88±3,2
МСН (середня маса гемоглобіну в еритроциті) (10-12 г)	23,06±1,64	24,44±1,78	19,2±1,6	19,12±1,38
МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті), %	38,97±3,24	42,31±3,12	45,68±3,04	46,76±3,9
Кольоровий показник, од.	1,15±0,08	1,22±0,07	0,96±0,08	0,96±0,06
ШОЕ, мм/г	1,0±0,07	1,1±0,07	1,1±0,07	1,2±0,07
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	320,1±22,86	163,4±12,9*	138±9,98	137±11,5
Лейкоцити, Г/л	1,8±0,15	1,9±0,14	0,7±0,05	0,7±0,05
Базофіли	0	0	0	0
Еозинофіли	6±0,5	2±0,2**	3±0,3	4±0,3
Нейтрофіли	0	0	0	0
Міелоцити	0	0	0	0
Юні	0	0	0	0
Паличкоядерні	0	0	0	0
Сегментоядерні	16,1±1,3	14,0±1,1	30,2±2,4	30,3±2,3
Лімфоцити	69,1±5,3	72,2±5,6	60,3±4,7	60,4±4,6
Моноцити	9,1±0,7	12,3±0,9*	6,1±0,4	6,4±0,4

Примітка: \* P<0,05; \*\* P<0,01

Нами визначено позитивний вплив пробіотику *Aerococcus viridans* штаму VI-07 на морфо-біохімічні показники крові мурчаків при температурі утримання 20-22 °С. При цьому виявлено вірогідне збільшення по відношенню до контролю сечовини та азоту сечовини на

63,1 та 63,3 % ( $P < 0,05$ ). Відбувається збільшення в дослідній групі коефіцієнту АСТ/АЛТ ( $P < 0,05$ ) за рахунок підвищення АСТ на 18,1 % при зменшенні рівня АЛТ на 43,0 % та загального білірубіну на 6,6 мкмоль/л ( $P < 0,01$ ).

Аналізуючи кількісні показники таблиці, можна відмітити, що температура утримання мурчаків 6-8 °С створює стрес низької інтенсивності, який негативно впливає на фізіологічні функції макроорганізму, при довготривалому застосуванні мають непрогнозовані наслідки. По всім показникам метаболічної активності отримали в порівнянні з контролем незадовільні результати, які притаманні короточасному стрес-впливу низької інтенсивності. Використання активного пробіотичного прокаріоту не призвело до кріопротективного ефекту, але показало імуномодельючий ефект в межах фізіологічної норми імунного реагування на незадовільні умови зовнішнього середовища, що є позитивним ефектом використання пробіотичного прокаріоту.

## ВИСНОВКИ

1. Пробіотичний убіквітарний прокаріот *Aerococcus viridans* штам *BI-07* у нормергічному стані організму мурчаків не змінює фізіологічні параметри метаболічної активності і базисні морфо-біохімічні показники крові, тобто є індиферентним резидентним прокаріотом мікробіоти товстого кишечника.

2. Пероральне перманентне використання бульйонної добової культури *Aerococcus viridans* штам *BI-07* в дозі  $2 \times 10^9$  КУО/см<sup>3</sup> одноразово впродовж 10 діб призводить до імуномодельючої дії в межах фізіологічної реакції лімфоїдної системи наглядю за генетичним гомеостазом макроорганізму при реагуванні на холододовий стрес низької інтенсивності.

**Перспективи досліджень.** Проблема вивчення впливу стресових факторів різноманітної природи на фізіологічний стан макроорганізму є нагальною медико-біологічною проблемою. Протидіяти негативним змінам, викликаними стрес-факторами біологічного і небіологічного походження за допомогою пробіотичних і симбіотичних препаратів в сукупності з іншими фармакологічними засобами є нагальною задачею ветеринарної медицини.

## References

- Bergmark, S. (2000). Colonic food: pre- and probiotics. *Gastroenterol.* 95 (1). 5-7.
- Biben, I.A. & Kremenchutskyi, H.M. (2019). *Aerococcus viridans* strain for use as a probiotic culture in the composition of the "Subaerin" symbiotic: pat. 135806 Ukraine. No. u201811300; statement 16.11.18; published 25.07.19, Bull. 14. 4 [in Ukrainian].
- Biben, I.A., Sosnytska, A.O., Udovyt'skyi, E.V., Zazharskyi, V.V. (2019). Immunobiological properties of field cultures of atypical mycobacteria. *Scientific and technical bulletin of the State Research Control Institute of Veterinary Medicines and Feed Additives and the Institute of Animal Biology.* 20, 2. Lviv. 174 – 182. doi: 10.36359/scivp.2019-20-2.23 [in Ukrainian].
- Biben, I.A., Zazharskyi, V.V., Sosnitska, A.A., Kolosova, V.S. (2018). Probiotic potency of *Aerococcus viridans* on biomodels of the body of white mice. *Veterinary biotechnology.* 32 (2). Bulletin. Kyiv. 37–45 [in Ukrainian].
- Bruerton, K. (2002). Antibiotic growth promoters – are there alternatives? *Proc. 2002 Poultry Information Exchange.* 171-176.
- Chumachenko, V.Yu., Chumachenko, V.V., Pavlenko, O. (2004). Study of the immune system. Factors influencing the resistance of animals. *Veterinary medicine of Ukraine.* 5. 33-36. [in Ukrainian].

Kassich, V.Yu., Ukhovskiy, V.V., Sosnytskyi, O.I., Biben I.A., Zazharskyi, V.V., Kassich, O.V. (2019). Ecologically safe method to control the epidemic situation on animal tuberculosis in Ukraine. *The world of medicine and biology*, 2(68), 220–225 [in Ukrainian].

Gortazar, C.A., Che Amat, D.J. O'Brien (2015). Open questions and recent advances in the control of a multi host infectious. *Mammal Review*. 45, 3. 160-175.

Gotsulia, A.S., Zazharskyi, V.V., Davydenko, P.O. (2018). Synthesis and antituberculosis activity of N'-(2-(5-((theophylline-7'-yl) methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides Zaporizhzhia State Medical University. 20. 4 (109). 578-583.

Nguyen, T.V., Yuan, L., Azevedo, M.S.P. (2007). Transfer of maternal cytokines to suckling piglets: in vivo and vitro models with implications for immunomodulation of neonatal immunity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 117. 236-248.

Ryzhenko, S.A. (2005). Hygienic assessment of aerococci in microbiocenoses of the human body in the conditions of anthropogenic environmental pollution. Diss. ... Dr. Med. Science: 14.02.01 - hygiene. Kyiv. 356 [in Ukrainian].

Shank, A.E. & Kolher R. (2009). New development in microbial interspecies signaling. *Cuzr. Opin. Microbiol.* 12 (2). 205-214.

Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratych I.B. et al. (2012). Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a guide. Lviv: SPOLOM. 764 [in Ukrainian].

West, N.P., Pyne, D.B., Peake J.M. et al. (2009). Probiotics, immunity and exercise: a review / N.P. West, // *Exers. Immunol. Rev.* 15 (107). 107-126.

Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharska, N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1, 2, 4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, (6), 50–58. doi:10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58. 6. 50-58. [in Russian].

Zazharskyi, V., Bigdan, O.A., Parchenko, V.V., Parchenko, M.V., Fotina, T., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharska, N., Borovik, I. (2021). Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4- Triazoles. *Archives of Pharmacy Practice*. 12, 2. 60-65.