



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/nvlvet10322

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

UDC 636.09:001.893:[57.083.32;613.26/28:577.2]

## Research of safety and toxicity of drug “Biozapin”

O. Chechet<sup>1</sup>, V. Kovalenko<sup>2</sup>, O. Haidei<sup>1</sup>, O. Krushelnyska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Scientific and Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains of Microorganisms, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Lviv, Ukraine

### Article info

Received 06.08.2021

Received in revised form

06.09.2021

Accepted 07.09.2021

State Scientific and Research  
Institute of Laboratory Diagnostics  
And Veterinary and Sanitary  
Expertise, Donetska Str., 30,  
Kyiv, 03151, Ukraine.

State Scientific Control Institute  
Biotechnology and Strains of  
Microorganisms, Donetska Str., 30,  
Kyiv, 03151, Ukraine.  
Tel.: +38-067-756-86-44  
E-mail: kovalenkodoktor@gmail.com

Stepan Gzhytskyi National  
University of Veterinary  
Medicine and Biotechnologies Lviv,  
Pekarska Str., 50,  
Lviv, 79010, Ukraine.  
Tel.: +38-067-713-07-28  
E-mail: olena.krushelnyska@gmail.com

**Chechet, O., Kovalenko, V., Haidei, O., & Krushelnyska, O. (2021). Research of safety and toxicity of drug “Biozapin”. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 23(103), 157–161. doi: 10.32718/nvlvet10322**

Modern animal husbandry and poultry farming is developing very rapidly compared to the possibilities of previous years. Obtaining high economic indicators is possible with balanced feeding and strict observance of veterinary and sanitary measures. Failure to comply with the technology of cultivation leads to the activation of opportunistic pathogens. During the industrial rearing of animals, microflora accumulates both indoors and in the environment. Fattening animals with pelleted feed indoors and the lack of contact with donors of typical microorganisms available in nature (soil, insects, plants) lead to the intestine's colonization by enterobacteria. As a result, probiotics have become very popular in animal husbandry and poultry to normalize the intestinal microflora and disinfect humus, treat animal housing, and eliminate odors: probiotics – microbial drugs which are stabilized cultures of microorganisms that have antagonistic activity against pathogenic microflora. Today, the sources of probiotic strains are nine species of microorganisms. However, probiotics' antimicrobial and stimulating potential based on safe and effective strains of *B. subtilis* and *B. amyloliquefaciens* bacilli is much higher than probiotics based on *Lacto-* and *bifidobacteria*. The study aimed to investigate the safety and acute toxicity of the probiotic drug “Biozapin” based on a mixture of probiotic bacteria *Bacillus subtilis*, *Bacillus amyloliquefaciens* and aluminosilicate with a single injection into animals and to establish the maximum therapeutic, toxic and lethal doses. The article presents information on the study results of acute toxicity and safety of the drug “Biozapin”. At intragastric administration of this drug to white mice at a dose of 5000 mg/kg of body weight, it does not cause their death; therefore, it is possible to draw a conclusion that this drug is nontoxic. Dilution of the drug “Biozapin” in various concentrations are harmless to the simplest tetrachimene *piriformis*. The increase in live weight of one head of mice with forced administration of the drug “Biozapin” intragastrically in different concentrations was: sample № 1 – 11.5 %, sample № 2 – 10.0 %, sample № 3 – 13.5 %, sample № 4 – 11.7 %, sample № 5 – 11.1 %, in the control group – 13.9 %. At pathological autopsy of animals, no visible pathological changes were found. The results of toxicological studies have shown that the drug “Biozapin” is harmless and non-toxic.

**Key words:** probiotic bacteria, Biozapin, acute toxicity, safety, white mice, tetrachimene *piriformis*.

## Дослідження нешкідливості і токсичності препарату “Біозапін”

О. М. Чечет<sup>1</sup>, В. Л. Коваленко<sup>2</sup>, О. С. Гайдей<sup>1</sup>, О. В. Крушельницька<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

Сучасне тваринництво та птахівництво розвивається дуже стрімко порівняно з можливостями минулих років. Отримання високих економічних показників можливе при збалансованій годівлі та чіткому дотриманні ветеринарно-санітарних заходів. Недотримання технології вирощування призводить до активації умовно-патогенної мікрофлори. Під час промислового вирощування тварин відбувається накопичення мікрофлори як у приміщеннях, так і в навколишньому середовищі. Відгодівля тварин гранульованими кормами в закритих приміщеннях та відсутність контакту з донорами нормальних мікроорганізмів, доступними у природі (грунт, комахи, рослини), призводить до заселення кишкового ентобактеріями. У зв'язку з цим використання пробіотиків стало дуже популярним у тваринництві та птахівництві не лише для нормалізації кишкової мікрофлори, а й для знезараження перегною, обробки місць утримання тварин, усунення неприємних запахів. Пробиотики – мікробні препарати, що являють собою стабілізовані культури мікроорганізмів та мають антагоністичну активність щодо патогенної мікрофлори. На сьогодні джерелами пробіотичних штамів є 9 родів мікроорганізмів. Проте антимікробний та стимулюючий потенціал пробіотиків на основі безпечних та ефективних штамів *B. subtilis* і *B. amyloliquefaciens* значно вищий, ніж пробіотиків на основі лакто- та біфідобактерій. Метою досліджень було з'ясувати нешкідливість та токсичність пробіотичного препарату “Біозапін” на основі суміші пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis*, *Bacillus amyloliquefaciens* та алюмосилікату за введення в організм лабораторних тварин і встановити токсичні та летальні дози. У статті подана інформація щодо результатів вивчення гострої токсичності та нешкідливості препарату “Біозапін”. При внутрішньошлунковому введенні даного препарату білим мишам у дозі 5000 мг/кг маси тіла він не викликає їх загибелі, тому можна зробити висновок, що даний препарат нетоксичний. Розведення препарату “Біозапін” у різних концентраціях є нешкідливими для найпростіших тетрагімени піріформіс. Приріст живої ваги однієї голови мишею за примусового введення препарату “Біозапін” внутрішньошлунково в різних концентраціях становив: проба № 1 – 11,5 %, проба № 2 – 10,0 %, проба № 3 – 13,5 %, проба № 4 – 11,7 %, проба № 5 – 11,1 %, в контрольній групі – 13,9 %. Під час патологоанатомічного розтину тварин видимих патологічних змін не встановлено. Результати токсикологічних досліджень показали, що препарат “Біозапін” є нешкідливим і нетоксичним.

**Ключові слова:** пробіотичні бактерії, “Біозапін”, гостра токсичність, нешкідливість, білі миші, тетрагімени піріформіс.

## Вступ

Останнім часом пробіотики широко використовуються в сучасному тваринництві та птахівництві для нормалізації кишкової мікрофлори у моногастричних тварин та рубцевому середовищі жуйних, знезараження перегною, обробки місць утримання тварин для формування нормального біоценозу приміщень, усунення неприємних запахів тощо. З 2006 року після заборони використання антибактеріальних препаратів як стимуляторів росту в Європейському Союзі застосування пробіотиків у годівлі тварин стає все більш важливим (Tarakanov, 2000; Lubbers & Turnidge, 2015; Nikolaenko, 2016; Hungin et al., 2018; Kucheruk & Zasiakin, 2018; Kucheruk et al., 2018).

Пробиотики складаються з біологічно однорідних штамів одного чи декількох видів мікроорганізмів з добре відомими властивостями. На сьогодні джерелами пробіотичних штамів є 9 родів мікроорганізмів. Це лактобацили (*Lb. acidophilus*, *Lb. plantarum*, *Lb. casei*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *Lb. fermentum*, *Lb. Salivarius* тощо), біфідобактерії (*Bif. bifidum*, *Bif. infantis*, *Bif. longum*, *Bif. breve*, *Bif. adolescents*, *B. animalis*), ентерококи (*E. faecium*), стрептококи (*Str. salivarius*, *Str. thermophilus*), непатогенні штами кишкової палички (*E. coli M-17*), деякі види спороутворюючих бацил (*B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. lentus*, *B. pumilus*, *B. circulans*, штам IP 5832 *B. cereus*) і клостридій (*Cl. butiricum Miyairisan*), а також дріжджі (*Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*) та пропіоновокислі бактерії (*Propionibacterium freudenreichii*) (Efimova & Udalova, 2011; Du et al., 2017; Hungin et al., 2018; Kucheruk & Zasiakin, 2018; Bondarchuk et al., 2019).

Бактерії роду *Bacillus* як сапрофіти здатні тривало існувати в навколишньому середовищі за рахунок їхньої генетично детермінованої здатності до вироблення різноманітних груп ферментів, антибіотиків, а також спороутворення. Такими властивостями не володіють ні лакто-, ні біфідобактерії (Tarakanov,

2000; Efimova & Udalova, 2011; Kucheruk & Zasiakin, 2018; Bondarchuk et al., 2019).

Пробиотики на основі бактерій роду *Bacillus* мають антагоністичну активність до широкого кола патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів: стафілококів, протеїв, кандид, шигелл, ешерихій, псевдомонад, стрептококів. Спорів пробіотики запобігають розвитку дизбактеріозів, сприяють стимуляції клітинних і гуморальних факторів імунітету, підвищують неспецифічну резистентність організму, стимулюють регенераційні процеси в організмі, нормалізують обмін речовин. Враховуючи зазначене, антимікробний та стимулюючий потенціал пробіотиків на основі безпечних та ефективних штамів бацил *B. subtilis* і *B. amyloliquefaciens* значно вищий, ніж пробіотиків на основі лакто- та біфідобактерій (Efimova & Udalova, 2011; Nikolaenko, 2016; Du et al., 2017; Hungin et al., 2018; Kucheruk & Zasiakin, 2018).

Застосування пробіотиків в системі розвитку якісного тваринництва без антибіотиків загалом виправдано. Тому для ефекту їхнього використання необхідно дотримуватися цілої низки умов, особливо це стосується штамів, які застосовуються під час розробки пробіотика, дослідження токсичності та нешкідливості для організму тварин і контроль ветеринарно-санітарного стану тваринницьких та птахівничих приміщень (Kotsiumbas et al., 2006; Efimova & Udalova, 2011; Kovalenko et al., 2012; Nikolaenko, 2016; Kucheruk et al., 2018).

Метою досліджень було провести доклінічні випробування пробіотичного препарату “Біозапін” на основі суміші пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis*, *Bacillus amyloliquefaciens* та алюмосилікату, дослідити його нешкідливість та токсичність за введення в організм лабораторних тварин і встановити токсичні та летальні дози.

## Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на базі Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи. Дослідження гострої токсичності пробіотичного препарату “Біозапін” проводили на білих безпородних нелінійних мишах живою вагою  $20,5 \pm 0,4$  г в умовах віварію. Токсикологічні дослідження виконували згідно з монографією “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (Kotsiumbas et al., 2006) та СОУ 85.2–37–736:2011 “Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності” (СОУ 85.2-37-736:2011). Для визначення ступеня кумуляції дослідного засобу використовували метод Ю. С. Кагана і В. В. Станкевича. Токсичність та нешкідливість препарату визначали в дослідах на найпростіших тест-організмах інфузоріях тетрахімена піріформіс (*Tetrahymena pyriformis*) та на лабораторних тваринах (білі миші) (Du et al., 2017; Bondarchuk et al., 2017).

Дослідження проведені враховуючи “Загальні етичні принципи експериментів на тваринах”, що схвалені на Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) та згідно з положенням “Європейської конвенції про захист хребетних тварин”, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Для визначення гострої токсичності пробіотичного препарату “Біозапін” дослідній групі білих мишей вводили внутрішньошлунково за допомогою шприца з голкою-зондом у два прийоми з інтервалом 6 годин у дозі 5000 мг/кг маси тіла. Дослідна група – 6 мишей.

Нешкідливість та токсичність досліджували шляхом розведення препарату з розрахунку 20 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води (проба № 1); 10 см<sup>3</sup> на 100 см<sup>3</sup> води (проба № 2); 5 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води (проба № 3); 1 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води (проба № 4); 0,1 см<sup>3</sup> на 100 см<sup>3</sup> води (проба № 5).

Облік на нешкідливість зразка препарату “Біозапін” у п’яти розведеннях проводили на найпростіших культурах *Tetrahymena pyriformis* через 2, 4, 6, 24 і 96

годин. Виявляли наявність (відсутність) змінених форм інфузорій, характер їхнього руху, наявність загиблих найпростіших під мікроскопом.

Токсичність препарату “Біозапін” визначали шляхом примусового введення білим мишам п’яти розведень проб внутрішньошлунково на “голодний шлунок”. Для адаптації тварини витримувались на карантині протягом доби перед початком експерименту.

Для досліду сформували 6 груп білих безпородних нелінійних різностатевих мишей по 6 голів у кожній: перша група – мишам вводили розведення препарату з розрахунку 20 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води, в кількості 0,6 мл; друга група – 10 см<sup>3</sup> на 100 см<sup>3</sup> води, в кількості 0,6 мл; третя група – 5 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води, в кількості 0,6 мл; четверта група – 1 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води, в кількості 0,6 мл; п’ята група – 0,1 см<sup>3</sup> препарату на 100 см<sup>3</sup> води в кількості 0,6 мл. Контрольній групі мишей вводили внутрішньошлунково питну воду в кількості 0,6 мл. Після 2-годинної витримки мишам вводили основний раціон та воду без обмежень. Тварин щоденно оглядали, під час клінічних спостережень враховували наявність чи відсутність ознак порушення роботи шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи. На початку та в кінці досліду мишей зважували. Тварин дослідних груп після закінчення експерименту піддавали забою і патологоанатомічному розтину.

## Результати та їх обговорення

При внутрішньошлунковому введенні препарату “Біозапін” у дозі 5000 мг/кг маси тіла в білих мишей клінічних ознак інтоксикації не виявляли. Протягом усього періоду спостереження миші були активні, відмови від корму та води не спостерігалося. Даний препарат не має шкідливого впливу та стимулює поліпшення обміну речовин, що своєю чергою сприяє збільшенню маси тварин (табл. 1).

Загибелі лабораторних тварин при введенні препарату “Біозапін” не виявляли.

**Таблиця 1**

Результати зважування білих мишей під час вивчення гострої токсичності препарату “Біозапін” за внутрішньошлункового введення

Показники	Дослідна група	Контрольна група
Жива вага до введення препарату, г	$20,2 \pm 0,4$	$20,6 \pm 0,3$
Жива вага через 10 днів після введення, г	$22,4 \pm 0,3$	$22,6 \pm 0,1$
Приріст живої ваги, г	$2,2 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2$

Оскільки препарат “Біозапін” добре переносився дослідними тваринами та не мав жодних негативних наслідків для дослідних тварин у дозі 5000 мг/кг, то згідно з СОУ 85.2–37–736:2011, можна зробити висновки, що даний препарат нетоксичний.

У досліді з вивчення токсичності і нешкідливості дослідних зразків препарату “Біозапін” на тест-організмах інфузоріях через 2, 4, 6, 24 і 96 годин змінених форм найпростіших і характеру їхнього руху не виявляли, що свідчить про нешкідливість та безпеч-

ність даного препарату в дослідних водних екстрактах. Біологічна цінність дослідних зразків препарату “Біозапін” у досліді на найпростіших щодо контролю (середовище для найпростіших) становила: проба № 1 – 99,9 %; проба № 2 – 100,3 %, проба № 3 – 101,1 %, проба № 4 – 100,9 %, проба № 5 – 100,7 % (табл. 2). Дослід проводили у трьох повторях.

У досліді на лабораторних тваринах білим мишам примусово протягом 10 днів зранку на “голодний шлунок” вводили внутрішньошлунково розведений

препарат “Біозапін”. Встановлено, що в дослідних групах приріст живої ваги однієї голови в середньому становив: проба № 1 – 2,5 г (11,5 %), проба № 2 – 2,2 г (10,0 %), проба № 3 – 3,0 г (13,5 %), проба № 4 – 2,5 г (11,7 %), проба № 5 – 2,3 г (11,1 %), в контрольній групі – 3,0 г (13,9 %) (табл. 3).

**Таблиця 2**

Відносна біологічна цінність і нешкідливість препарату “Біозапін” у досліді на найпростіших *Tetrahymena pyriformis*

№ п/п	Номер проби	Кількість інфузорій	Відсоток відносно контролю	Нешкідливість
1	1 проба (20 г препарату + 100 см <sup>3</sup> води)	150,2 ± 0,3	99,9	нешкідливий
2	2 проба (10 г препарату + 100 см <sup>3</sup> води)	150,8 ± 0,4	100,3	нешкідливий
3	3 проба (5 г препарату + 100 см <sup>3</sup> води)	152,1 ± 0,3	101,1	нешкідливий
4	4 проба (1 г препарату + 100 см <sup>3</sup> води)	151,8 ± 0,2	100,9	нешкідливий
5	5 проба (0,1 г препарату + 100 см <sup>3</sup> води)	151,5 ± 0,6	100,7	нешкідливий
6	Контроль (вода питна)	150,4 ± 0,2	100	нешкідливий

**Таблиця 3**

Дослід з токсичності на білих мишах (M ± m, n = 6)

Група	Кількість голів	Вага групи		Вага однієї тварини		Приріст щодо контролю	
		На початок дослід	В кінці дослід	г	%		
Контроль	6	112,0 ± 0,8	18,6 ± 0,3	130,0 ± 1,2	21,6 ± 0,5	3,0	13,9
Проба 1	6	116,0 ± 0,9	19,3 ± 0,5	131,0 ± 0,8	21,8 ± 0,3	2,5	11,5
Проба 2	6	119,0 ± 1,1	19,8 ± 0,6	132,0 ± 0,9	22,0 ± 0,4	2,2	10,0
Проба 3	6	115,0 ± 0,7	19,16 ± 0,3	133,0 ± 1,1	22,2 ± 0,5	3,0	13,5
Проба 4	6	113,0 ± 0,9	18,8 ± 0,4	128,0 ± 0,7	21,3 ± 0,2	2,5	11,7
Проба 5	6	111,0 ± 0,5	18,5 ± 0,2	125,0 ± 1,1	20,8 ± 0,6	2,3	11,1

Результати клінічних спостережень не показали жодних відхилень ні в одній з дослідних груп тварин: шкірний покрив блискучий, гладенький, відмови від корму не виявляли, порушень роботи шлунково-кишкового тракту і центральної нервової системи як в контрольній, так і в дослідній групі не виявлено, загибелі та захворювань тварин не спостерігалось.

При патологоанатомічному розтині видимих патологічних змін не встановлено – кишківник не здутий, без крововиливів, паренхіматозні органи без змін.

При дослідженні показників периферичної крові білих мишей у разі застосування препарату “Біозапін” (табл. 4) було встановлено, що показники морфологічного складу крові тварин перебували в межах фізіологічної норми. У дослідних групах мишей виявляли тенденцію до збільшення кількості еритроцитів і зростання гемоглобіну, що сприяє підтриманню метаболізму організму та поліпшенню обміну речовин.

**Таблиця 4**

Визначення морфологічного складу крові мишей після введення препарату “Біозапін” (M ± m, n = 6)

Група	Еритроцити, Г/л		Гемоглобін, г/л		Лейкоцити, г/л,		Гематокрит, %		ШОЕ, мм	
	7	14	7	14	7	14	7	14	7	14
Норма	8,7–10,5		120–149		5,1 – 11,6		42–46		1,5–2	
1	9,1 ± 0,09	9,7 ± 0,35	121 ± 0,3	133 ± 0,3	7,8 ± 0,5*	8,5 ± 0,9	39 ± 0,1	39 ± 0,8	1 ± 0,2	1 ± 0,2
2	8,9 ± 0,13	9,2 ± 0,90	117 ± 0,4	124 ± 0,7	7,2 ± 0,1	8,9 ± 0,5*	44 ± 0,7	44 ± 0,5	1 ± 0,2	1 ± 0,1
3	8,3 ± 0,45	9,5 ± 0,23	124 ± 0,5	129 ± 0,6*	7,2 ± 0,3	7,9 ± 0,6	40 ± 0,7	43 ± 0,3	1 ± 0,1	1 ± 0,2
4	9,1 ± 0,89	9,4 ± 0,54	129 ± 0,3	133 ± 0,3	8,3 ± 0,7	7,9 ± 0,8	41 ± 0,4*	44 ± 0,8	1 ± 0,3	1 ± 0,1
5	8,5 ± 0,21	9,5 ± 0,67	130 ± 0,4	141 ± 0,5	8,5 ± 0,1	8,1 ± 0,9	42 ± 0,2	45 ± 1,1	1 ± 0,2	1 ± 0,1
Контроль	9,3 ± 0,54	9,1 ± 0,56	122 ± 0,4	120 ± 0,1	8,7 ± 0,5	8,9 ± 0,7	39 ± 0,3	40 ± 0,8	1 ± 0,1	1 ± 0,2

Примітка: \*P < 0,05 – щодо показників контролю

Результати досліджень показали, що гематологічні зміни в периферичній крові лабораторних тварин за застосування препарату “Біозапін” були в межах фізіологічної норми до закінчення експерименту, що вказувало на безпечність та нетоксичність досліджуваного препарату.

**Висновки**

Препарат “Біозапін” за внутрішньошлункового введення білим мишам у дозі 5000 мг/кг маси тіла не викликає їх загибелі, тому згідно з СОУ 85.2–37–736:2011, можна зробити висновок, що даний препарат нетоксичний.

Розведення препарату “Біозапін” у різних концентраціях є нешкідливим для найпростіших тетрахімена піріформіс.

Приріст живої ваги однієї голови мишей за примусового введення препарату “Біозапін” внутрішньо-шлунково у різних концентраціях становив: проба № 1 – 11,5 %, проба № 2 – 10,0 %, проба № 3 – 13,5 %, проба № 4 – 11,7 %, проба № 5 – 11,1 %, в контрольній групі – 13,9 %.

Під час патологоанатомічного розтину тварин видимих патологічних змін не встановлено.

Таким чином, результати токсикологічних досліджень показали, що препарат “Біозапін” є нешкідливим і нетоксичним.

*Перспективи подальших досліджень.* Провести випробування препарату “Біозапін” на курчатах у лабораторних умовах.

#### Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

#### References

- Bondarchuk, A. O., Paliy, A. P., & Blazheyevskiy, M. Ye. (2019). Determination of acute toxicity of the “Bondarmin” disinfectant. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 5(2), 26–30. doi: 10.36016/JVMBBS-2019-5-2-5.
- Du, Y., Lv, X.-T., Wu, Q. Y., Zhang, D.-Y., Zhou, Y.-T., Peng, L., & Hu, H.-Y. (2017). Formation and control of disinfection byproducts and toxicity during reclaimed water chlorination: A review. *Journal of Environmental Sciences*, 58, 51–63. doi: 10.1016/j.jes.2017.01.013.
- Efimova, L. V., & Udalova, T. A. (2011). *Jeftektivnye mikroorganizmy v kormlenii krupnogo rogatogo skota i svinej*. Krasnojarskij NIIZh Rossel'hozakademii. Krasnojarsk. URL: <http://ksc.krasn.ru/upload/iblock/b52/b524c73d3984a379943596c19a1a06d8.pdf> (in Russian).
- Hungin, A. P. S., Mitchell, C. R., Whorwell, P. et al. (2018). Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(8), 1054–1070. doi: 10.1111/apt.14539.
- Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. H., Patereha, I. P. (2006). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv*. Lviv (in Ukrainian).
- Kovalenko, V. L., Hnatenko, A. V., & Ponomarenko, H. V. (2012). Porivnialne vyznachennia toksychnosti bakterytsydneykh zasobiv za pokaznykamy hos-troi toksychnosti ta alternatyvnykh metodiv. *Problemy zoonzhenerii ta veterynarnoi medytsyny*, 25(2), 169–173 (in Ukrainian).
- Kucheruk, M. D., & Zasiakin, D. A. (2018). *Klinichni y hematolohichni pokaznyky kurchat-broileriv za orhanichnogo vyroshchuvannia*. *Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii*, 4, 163–167. doi: 10.31210/visnyk2018.04.25 (in Ukrainian).
- Kucheruk, M. D., Bilyk, R. I., & Ihnatovska, M. V. (2018). Eksperymentalne zastosuvannia probiotychno preparatu dlia orhanichnogo vyroshchuvannia kurei. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 6(3), 12–17. doi: 10.32819/2018.63003 (in Ukrainian).
- Lubbers, B. V., & Turnidge, J. (2015). Antimicrobial susceptibility testing for bovine respiratory disease: getting more from diagnostic results. *Vet. J.*, 203(2), 149–154. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.12.009.
- Nikolaenko, V. P. (2016). *Profilaktika i lechenie infekcionnyh boleznej v pticevodstve*. *Pticevodstvo*, 9, 53–56 (in Russian).
- Polozjuk, O. N., & Ushakova, T. M. (2019). *Gematologija: uchebnoe posobie*. Donskoj GAU. pos. Persianovskij: Donskoj GAU (in Russian).
- SOU 85.2-37-736:2011 (2011). *Preparaty veterynarni. Vyznachennia hostroi toksychnosti [Chynnyi vid 2011-05-01]*. K: Minahropolityky Ukrainy (in Ukrainian).
- Tarakanov, B. V. (2000). *Mehanizm dejstvija probiotikov na mikrofloru pishhevaritel'nogo trakta i organizm zhivotnogo*. *Veterinarija*, 1, 36–37 (in Russian).