

3. Bai, G., & Shaner, G. (2004). Management and resistance in wheat and barley to *Fusarium* head blight. *Annu Rev Phytopathology*, 42, 135-161.
4. D'Mello, J.P.F., Placinta, C.M., & MacDonald, A.M.C. (1999). *Fusarium* mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Anim.Feed Sci. and Tech.*, 80, 183-205.
5. Smith, T.K., MacDonald, E.J., & Haladi, S. (2008). Current concepts in feed-borne mycotoxins and the potential for dietary prevention of mycotoxicoses. *en.engormix.com*. Retrieved from <https://en.engormix.com/mycotoxins/articles/current-concepts-feed-borne-t33434.htm>.
6. Obrazhej, A.F., Pogrebnjak, L.I., Korzunenko, O.F. et al. (1998). *Metodichni vkazivki po sanitarno-mikologichnij ocinci i polipshennju jakosti kormiv* [Guidelines for methodical viscous of sanitary and mycology assessment and improvement of feed quality]. Kiev [in Ukrainian].
7. Satton, D., Fotergill, A., & Rinaldi, M. (2001). *Opredelitel' patogennyh i uslovno patogennyh gribov* [Determinant of pathogenic and conditionally pathogenic fungi]. Moscow, 5-28 [in Russian].
8. Dan'shina, M.S., Dan'shin, N.S., & Timchuk, V.F. (1985). *Atlas toksichnih Gribov porazhajushhih korma* [Atlas of toxic fungi affecting fodder] Kishinev [in Russian].
9. Mizhderzhavnij standart. Zerno furazhne, produkti jogo pererobki, kombikormi. Metod viznachennja toksichnosti [Interstate standard. Forage and its derived products. The method of determining toxicity]. (1999) *HOST 13496.7-97 FROM 28th February 1999*. Moscow: Standartinform Rossiiskoi Federatsii [in Russian].
10. Skryning-metod odnochasnogo vyjavlennja aflagoksynu B₁, patulinu, sterygmatozystynu, T-2 toksynu, zearalenonu ta vomitoksynu v riznyh kormah [Screening method for the detection of aflatoxins B₁, patulin, sterigmatocystin, T-2 toxin, zearalenone and vomitoxin in feeds]. (1996). *Guidlines*. Kyiv: Derzhdepartament. vet. med. Min. APK Ukrai'ny [in Ukrainian].
11. Malinin, O., Kucan, O., Shevcova, G., et al. (2003). Mikotoksikologichnij monitoring koncentrovanih kormiv lisostepu Ukrai'ny [Mycotoxicological monitoring of concentration feed of Ukraine]. *Tvarinnictvo Ukraini – Stockbreeding of Ukraine*, 12, 26-28 [in Ukrainian].

УДК 619:618.2/7:616-085:636.2

САЧУК Р.М., канд. вет.наук, e-mail: sachuk.08@ukr.net

Дослідна станція епізоотології Інституту ветеринарної медицини НААН

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ АЕРОЗОЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМАТКОВОГО ПРЕПАРАТУ «ЦЕФТІОЗОЛ» НА ВЕЛИКІЙ РОГАТІЙ ХУДОБІ

При дослідженні толерантності нового лікарського засобу «Цефтіозол» для внутрішньоматкового застосування встановлено, що за триразового внутрішньоматкового застосування великій рогатій худобі із інтервалом 48 годин, у кількості, що перевищує у 2-10 разів рекомендовану терапевтичну дозу, препарат проявляє себе толерантно. Клінічні показники у тварин усіх груп знаходилися в межах фізіологічної норми. В окремих тварин спостерігали збільшення об'єму матки, при цьому опущення рогів і тіла матки не були помічені. Об'єм і фізіологічні зміни положення матки самостійно нормалізовувалися після припинення введення надлишкових доз препарату. Досліджені гематологічні та біохімічні показники крові тварин контрольної та дослідних груп перебували у межах фізіологічної норми.

Ключові слова: післяродова інфекція, цефтіофур гідрохлорид, толерантність, клінічний стан, велика рогата худоба, «Цефтіозол», антимікробна дія.

Вступ. ПП «Біофарм», спільно з Дослідною станцією епізоотології ІВМ НААН для профілактики і лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз, розроблено новий аерозольний внутрішньоматковий препарат «Цефтіозол», до складу якого входить цефтіофуру гідрохлорид. Однією із умов реєстрації нових лікарських засобів є попередні доклінічні та клінічні випробування, а зокрема дослідження толерантності на цільових тваринах. Ця умова знайшла своє відображення в Гельсінкській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» і в Законі про ветеринарну медицину України [1–3]. Дослідження толерантності нових лікарських засобів для ветеринарної медицини глибше розкриває механізм їх дії, деталізує вплив на морфо-функціональний стан організму цільових тварин, допомагає спрогнозувати та попередити появу побічних ефектів [4].

Метою роботи було вивчення толерантності аерозолю «Цефтіозол», внутрішньоматкового препарату з наступним складом: діючі речовини – цефтіофуру гідрохлорид; ексципієнти: молочна кислота, диметилсульфоксид і діамантовий зелений, за умов введення його підвищених доз великій рогатій худобі.

Матеріали і методи досліджень. В роботі використано нову розробку – аерозольний внутрішньоматковий препарат «Цефтіозол», ефективна лікувальна дія якого досягається за рахунок синергізму складових. 1 мл препарату містить діючі речовини: цефтіофур гідрохлорид – 25 мг, молочна кислота – 0,08 мл., діамантовий зелений – 2 мг, диметилсульфоксид – 0,2 мл, наповнювач – до 1 мл. Форма випуску препарату: аерозольний балон об'ємом 45 мл з катетером (42 см) та рукавицею одноразового використання. Аерозоль призначений для профілактики та лікування післяродових внутрішньоматкових інфекцій у корів, свиней, овець і кіз (ендометритів, піометри, цервіцитів, вагінітів, затримки посліду, спричинених чутливими до цефтіофуру гідрохлорид мікроорганізмами), після надання рододопомоги, кесаревого розтину та післяродової санації матки. Препарат використовують згідно настанови, після його застосування продукцію тваринництва використовують без обмежень.

Дослідження проводили на базі ДП ДГ «Тучинське» Гощанського району Рівненської області на двадцяти клінічно здорових телицях абердин-ангуської породи віком від 9 до 11 місяців живою вагою від 230 до 360 кг. Тварин за принципом аналогів було розділено на 5 груп по 4 тварини в кожній. Тваринам першої (контрольної) групи препарат не вводили. Тваринам II, III, IV і V груп був введений внутрішньоматково препарат «Цефтіозол» з розрахунку 50, 100, 250 і 500 мг цефтіофуру гідрохлорид на 1 кг маси тіла на добу, відповідно. Для розкриття шийки матки телицям вводили 1 мл препарату «Броестрофан». У зв'язку з негативним впливом великої кількості пропеленту на стан матки, у експерименті використано препарат без газоподібних речовин. «Цефтіозол» вводили за допомогою шприца Жане, який з'єднаний з катетером гумовою трубкою. Проведене трикратне задавання препарату з інтервалом 48 годин.

Другій групі вводили 45 мл препарату в матку; третій – 90 мл, четвертій – 135 мл; п'ятій – 180 мл. За всіма тваринами вели щоденне клінічне спостереження. Кров від тварин брали на 1-у, 3-ю та 7-у добу експерименту. Кров із трилоном використовували для гематологічних досліджень, сироватку – для визначення біохімічних показників. Клінічне спостереження за піддослідними тваринами проводили двічі на добу. При цьому фіксували загальний стан тварин, температуру тіла, частоту дихання, частоту серцевих скорочень, поведінкові рефлексії, споживання води та корму. Обстежували стан слизових оболонок, шкірного та шерстного покриву, ректально – стан рогів матки – наявність набряку, болючості. У крові досліджували концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, величину гематокриту. У сироватці крові визначали вміст загального білку, активність лужної фосфатази та активність ферментів переамінування (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), вміст сечовини і креатиніну на біохімічному фотометрі «Stat fax 1904® Plus», згідно рекомендованих методик у лабораторії методів епізоотологічного моніторингу Дослідної станції епізоотології ІВМ НААН [5, 6].

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятою біометричною методикою [7]. Різницю між двома середніми величинами вважали статистично вірогідною при * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Результати досліджень та їх обговорення. Результатами клінічних досліджень, щоденного огляду не встановлено суттєвих, видимих змін у поведінці та апетиті у тварин дослідних груп у порівнянні з тваринами контрольної групи. Температура тіла, частота дихальних рухів та серцевих скорочень у тварин усіх груп знаходилися в межах фізіологічної норми. Відхилень у загальному стані телиць дослідних груп, окрім появи у деяких тварин діареї, яка тривала не більше 1–2 діб після припинення введення препарату, не спостерігали. Спостерігалось незначне зниження рубцевої активності (зменшення частоти та сили скорочень рубця) у телиць V дослідної групи.

Середня добова кількість споживання корму була знижена в тварин III, IV та V груп, порівняно з контрольною групою, на 5–7-у доби експерименту. Середня добова доза споживання води була також знижена на 4-ту добу у тварин IV та V груп.

Збільшення об'єму матки, опущення рогів і тіла матки не були помічені у тварин II групи, але спостерігалися в одній тварині III групи, у чотирьох тварин IV та V груп, що є нормальною індивідуальною фізіологічною місцевою реакцією організму на введення підвищеної кількості сторонньої речовини, яка не впливає на загальний фізіологічний стан тварин. Об'єм і фізіологічне положення матки самостійно приходили до норми після припинення введення препарату.

Результати дослідження гематологічних показників телиць за умов внутрішньоматкового застосування різних доз препарату «Цефтіозол» наведено у таблиці 1.

Згідно з результатів, наведених у таблиці 1, введення підвищених доз препарату викликає у певні дні незначні зміни гематологічних показників у порівнянні з контролем. Так, виявлена статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$), у зменшенні концентрації гемоглобіну в крові телиць IV групи (за п'ятикратного збільшення рекомендованої терапевтичної дози) на 7-му добу, а також у збільшенні кількості лейкоцитів у крові тварин V групи (за десятикратного збільшення рекомендованої терапевтичної дози) на 7-му добу.

Виявлені відхилення не є статистичними, не спостерігається будь-яких тенденцій або закономірностей в результатах. Тому зміни в гематологічних показниках телиць дослідних груп, не можна вважати клінічно значущими, оскільки усі отримані значення перебувають у межах фізіологічної норми.

Таблиця 1

**Гематологічні показники телиць за умов застосування препарату
«Цефтіозол» у підвищених дозах, $M \pm m$, $n=4$**

Групи тварин, доза препарату	Доба	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$
Група I (контроль), 0 мг/кг	1	$115,1 \pm 3,11$	$6,50 \pm 1,02$	$8,8 \pm 1,8$
	3	$116,9 \pm 1,09$	$6,21 \pm 0,33$	$9,2 \pm 1,3$
	7	$116,8 \pm 1,14$	$6,01 \pm 0,22$	$9,1 \pm 0,3$
Група II, 50 мг/кг	1	$118,4 \pm 1,1$	$6,51 \pm 0,2$	$8,8 \pm 1,11$
	3	$119,2 \pm 0,4$	$6,53 \pm 0,3$	$8,8 \pm 1,13$
	7	$116,8 \pm 0,2$	$6,53 \pm 0,2$	$9,2 \pm 0,01$
Група III, 1000 мг/кг	1	$115,5 \pm 2,06$	$6,39 \pm 0,16$	$8,5 \pm 1,15$
	3	$118,6 \pm 3,01$	$6,38 \pm 0,46$	$9,5 \pm 1,05$
	7	$119,9 \pm 1,03$	$6,28 \pm 0,45$	$9,5 \pm 0,15$
Група IV, 250 мг/кг	1	$111,5 \pm 3,05$	$6,16 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,12$
	3	$107,5 \pm 2,95^*$	$6,05 \pm 0,15^{***}$	$9,2 \pm 0,12$
	7	$114,5 \pm 0,15^{**}$	$6,00 \pm 0,15$	$9,9 \pm 0,93$
Група V, 500 мг/кг	1	$105,9 \pm 2,10$	$6,01 \pm 0,2^*$	$10,3 \pm 0,5$
	3	$108,1 \pm 1,89$	$6,03 \pm 0,1$	$10,6 \pm 1,8$
	7	$112,5 \pm 0,13$	$6,10 \pm 0,12$	$10,8 \pm 0,9^*$

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Результати дослідження біохімічних показників крові телиць за умов внутрішньоматкового застосування різних доз препарату «Цефтіозол» наведено у таблиці 2.

Встановлено, що різниці у деяких біохімічних показниках крові телиць різних дослідних груп від показників у контрольній групі є статистично вірогідні. Проте, як і у випадку з гематологічними показниками, закономірної тенденції динаміки показників під впливом різних підвищених доз препарату не спостерігається. Статистично вірогідне зменшення вмісту загального білку і активності лужної фосфатази, як і збільшення активності ферментів (АсАТ, АлАТ), а також концентрації сечовини і креатиніну у сироватці крові відмічається у телиць різних дослідних груп і у різний період відбору крові. До того ж, не залежно від введеної дози, значення досліджуваних показників залишаються перебувати у межах фізіологічної норми.

У всіх піддослідних тварин, що піддавалися впливу різних доз препарату «Цефтіозол», вік першого їхнього отелення становив, міс.: у I групі – $33,4 \pm 1,3$; II – $24,9 \pm 5,1$; III – $30,2 \pm 2,2$; IV – $31,5 \pm 2,2$; V – $30,9 \pm 2,0$, що коливається в межах фізіологічних норм.

Таблиця 2

Біохімічні показники телиць за умов застосування препарату «Цефтіозол» у підвищених дозах, $M \pm m$, $n=4$

Групи тварин, доза препарату	Доба	Загальний білок, г/л	АсАТ, мккат/л	АлАТ, мккат/л	ЛФ, Од/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л
Група I (контроль), 0 мг/кг	1	$75,71 \pm 2,1$	$0,622 \pm 0,11$	$0,322 \pm 0,15$	$21 \pm 1,0$	$4,9 \pm 1,2$	$91,2 \pm 2,3$
	2	$73,34 \pm 0,1$	$0,598 \pm 0,01$	$0,342 \pm 0,17$	$22 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,0$	$90,5 \pm 1,2$
	3	$74,22 \pm 0,9$	$0,603 \pm 0,21$	$0,333 \pm 0,16$	$23 \pm 0,3$	$5,5 \pm 1,3$	$99,4 \pm 2,3$
Група II, 50 мг/кг	1	$74,51 \pm 1,1$	$0,611 \pm 0,21$	$0,342 \pm 0,16$	$23 \pm 1,7$	$4,8 \pm 1,2$	$91,7 \pm 2,2$
	2	$74,34 \pm 0,5$	$0,598 \pm 0,01$	$0,343 \pm 0,19$	$24 \pm 1,9$	$5,0 \pm 1,0$	$90,8 \pm 1,0$
	3	$74,62 \pm 0,9$	$0,603 \pm 0,21$	$0,393 \pm 0,06$	$25 \pm 1,9$	$5,2 \pm 1,3$	$99,1 \pm 2,1$
Група III, 1000 мг/кг	1	$75,50 \pm 0,9$	$0,597 \pm 0,31$	$0,322 \pm 0,26$	$23 \pm 1,8$	$4,8 \pm 1,8$	$91,3 \pm 2,2$
	2	$74,99 \pm 0,1^{**}$	$0,599 \pm 0,11$	$0,323 \pm 0,29$	$23 \pm 0,9$	$5,1 \pm 1,1$	$90,9 \pm 1,7$
	3	$73,69 \pm 0,3$	$0,605 \pm 0,21$	$0,323 \pm 0,16$	$22 \pm 0,9$	$5,3 \pm 1,9$	$99,9 \pm 2,7$
Група IV, 250 мг/кг	1	$71,20 \pm 0,8^*$	$0,599 \pm 0,21$	$0,399 \pm 0,16$	$22 \pm 1,8$	$4,9 \pm 1,2$	$91,9 \pm 2,0$
	2	$72,94 \pm 0,2$	$0,579 \pm 0,01^*$	$0,394 \pm 0,59$	$21 \pm 0,6$	$5,2 \pm 1,1$	$91,8 \pm 1,0$
	3	$73,06 \pm 0,4$	$0,595 \pm 0,31$	$0,388 \pm 0,86$	$24 \pm 0,5$	$5,2 \pm 1,2^{***}$	$91,8 \pm 2,1$
Група V, 500 мг/кг	1	$66,51 \pm 1,2$	$0,732 \pm 0,21$	$0,389 \pm 0,15$	$24 \pm 1,1$	$5,8 \pm 1,5$	$91,9 \pm 2,4$
	2	$65,43 \pm 0,3$	$0,698 \pm 0,21$	$0,384 \pm 0,19$	$29 \pm 1,8$	$5,6 \pm 1,1$	$97,9 \pm 1,8$
	3	$64,29 \pm 1,8$	$0,703 \pm 0,21$	$0,398 \pm 0,16$	$28 \pm 0,9$	$5,9 \pm 1,4$	$99,8 \pm 1,1$

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Новий аерозольний препарат «Цефтіозол» при трикратному внутрішньоматковому застосуванні великій рогатій худобі із інтервалом 48 годин у дозах, що перевищують у 2–10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе толерантно. Надлишкова кількість препарату не викликає суттєвих побічних ефектів при введенні в матку. Негативного впливу на загальний клінічний стан корів і змін морфофункціонального стану їх організму не виявлено.

Подальші дослідження будуть спрямовані на завершення клінічних випробувань аерозольного препарату «Цефтіозол», при його застосуванні на дрібній рогатій худобі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic resource] – <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
2. Про ветеринарну медицину: Закон України від 25 червня 1992 р. N 2499-ХІІ (2499-12) // Відомості Верховної Ради України. – 1992. – № 36. – ст. 532.
3. Косенко М.В. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас та ін. – К., 1997. – 34 с.
4. Музика В.П. Вивчення толерантності препарату «Флорікол» на великій рогатій худобі / В.П. Музика // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного

науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип. 15, № 4. – С. 41–46.

5. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / [Кондрахин И.П., Архипов А.В., Левченко В.И. и др.]: под ред. И.П. Кондрахина. – М.: Колос, 2004. – 520 с.

6. Методика акушерской и гинекологической диспансеризации коров и телок / [Зверева Г.В., Хомин С.П., Олескив В.Н. и др.]. – Львов: Львовский зовет инт, 1989. – 39 с.

7. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин – М.: Высшая школа, 1990. – 351 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ АЭРОЗОЛЬНОГО ВНУТРИМАТОЧНОГО ПРЕПАРАТА «ЦЕФТИОЗОЛ» НА КРУПНОМ РОГАТОМ СКОТЕ / Сачук Р.Н.

При исследовании толерантности нового лекарственного средства «Цефтиозол» для внутриматочного применения установлено, что трехразовое внутриматочное применение крупному рогатому скоту с интервалом 48 часов, в количестве, превышающем в 2–10 раз рекомендуемую терапевтическую дозу, препарат проявляет себя очень толерантно. Клинические показатели у животных всех групп находились в пределах физиологической нормы. У некоторых животных наблюдали увеличение объема матки, при этом опущение рогов и тела матки не были замечены. Объем и физиологические изменения положения матки проходили самостоятельно после прекращения введения избыточных доз препарата. Исследованные гематологические и биохимические показатели крови животных контрольной и опытных групп находились в пределах физиологической нормы.

Ключевые слова: послеродовая инфекция, цефтиофур гидрохлорид, толерантность, клиническое состояние, крупный рогатый скот, «Цефтиозол», антимикробное действие.

STUDY OF THE INTRAUTERINE AEROSOL «CEFTHIOSOL» TOLERANCE TO BOVINE CATTLE / Sachuk R.M.

Introduction. *The study of tolerance of the new medicinal product «Cefthiozol» for intrauterine use helps to study the mechanism of its action, the effect on the morpho-functional state of the target animals' organism that can predict and prevent the adverse reaction.*

The goal of the work *of the work was to study the tolerance of the preparation «Cefthiozol», with the active substance cefthiofur hydrochloride, under the conditions of test article administration to bovine cattle at elevated level.*

Materials and methods. *The research was carried out on twenty heifers of the Aberdeen-Angus breed of 9 to 11 months old in the state enterprise «Experimental farm «Tuchinske», Rivne oblast. The animals of the first group were control. Animals of groups II, III, IV and V the preparation «Cefthiozol» were given intrauterine, as cefthiofur hydrochloride at a dose of 1, 2, 5 and 10 mg cefthiofur hydrochloride per kg of weight per day, respectively, 3 times with an interval of 48 hours. Blood from animals was taken on the 1st, 3rd and 7th day of the experiment. Heparinized blood was used for hematological studies, blood sera – to determine biochemical parameters according to generally accepted methods.*

Results of research and discussion. *It was established that at daily examination significant, visible changes in behavior and appetite of experimental group animal, compared with the control group animals were not observed. Clinical scores in animals of all groups were within the physiological norm. Deviations in the performance status of heifers of experimental groups, except for the appearance of diarrhea in some animals, which lasted no more than 1-2 days after stopping the administration of the preparation, were not observed. The increase in the volume of the uterus, the descensus of the horns and the body of the uterus were not observed in animals of group II, but were observed in one animal of group III, in four animals of groups IV and V, which is a normal individual physiological local reaction of the organism to the introduction of the increased amount of foreign substance, and a larger volume of gas, and does not affect the general physiological state*

of the animals. The volume and physiological position of the uterus normalized independently after the termination of the preparation administration. The received hematological and biochemical blood parameters of the control and experimental groups animals were within the physiological norm limits.

Conclusions and prospects for further research. The new aerosol medication «Cefthiozol» when applied to bovine cattle intrauterinously for 3 times with an interval of 48 hours in doses exceeding 2-10 times the recommended therapeutic dose, is tolerant. The preparation does not cause significant adverse reaction when administered to the uterus, a negative effect on the overall clinical status of cows and changes in the morpho-functional state of their body. Further research will be aimed at completing pre-registration clinical trials of the aerosol preparation «Cefthiozol».

Keywords: postpartum infection, cefthiofur hydrochloride, tolerance, clinical status, bovine cattle, «Cefthiozol», antimicrobial effect.

REFERENCES

1. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *wma.net*. Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
2. Zakon Ukraini «Pro veterinarnu medicinu» vid 25 chervnja 1992 r. N 2499-XII [The Law of Ukraine «On veterinary medicine» of June 25, 1992]. (1992, 25 June). *Vidomosti Verhovnoi' Rady Ukrai'ny* – The Official Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine, 36 [in Ukrainian].
3. Kosenko, M.V., Malik, O.G., & Kotsymbas I.Ya. (1997). Toksikologichnij kontrol' novih zasobiv zahistu tvarin: metodichni rekomendacii [Poison control of new means of protecting animals]. *Guidelines*. Kiev [in Ukrainian].
4. Muzyka, V.P. (2014). *Vyvchennya tolerantnosti preparatu «Florikol» na velykiy rohattyi khudobi* [Study of the tolerance of the drug «Floricol» on the large horned livestock]. Lvov: Naukovo-tekhnichnyy byuleten' Instytutu biolohiyi tvaryn i Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrol'noho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok [in Ukrainian].
5. Kondrakin, I.P., Arxipov, A.V. & Levchenko, V.I. (2004). *Metodu veterinarnoi klinicheskoi laboratornoi diagnostiki* [Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics]. Moskov: Kolos S [in Russian].
6. Zvereva, H.V., Chomin, S.P. & Oleskiv, V.N. (1989). *Metodika akucherskoi i ginekologicheskoi dispanserizacii korov i tolok* [Methods of obstetrical and gynecological examination of cows and heifers]. Lvov: Lvovskii zoovet inst. [in Ukrainian].
7. Lakin, H.F. (1990). *Biometria* [Biometrics]. Moskow: Vuszhai chkola [in Russian].