

УДК 636.614.4:615.371

DOI: 10.31073/vet_biotech34-06

ЖОВНІР О.М., канд. вет. наук, e-mail: Zhovnir73@ukr.net

АНДРІЯЩУК В.О., канд. вет. наук, e-mail: and_valentina@hotmail.com

УХОВСЬКА Т.М., канд. вет. наук, e-mail: tanyavet@ukr.net

ТЮТЮН С.М., e-mail: anaerobsveta@ukr.net

МІНЦЮК Є.П.*, e-mail: jeckmints@gmail.com

Інститут ветеринарної медицини НААН

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ КРОЛІВ, ЩЕПЛЕНИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ ЗРАЗКАМИ ВАКЦИН «ВЕЛЬШІСАН», «ВЕЛЬШІСАН+AuNP» «ВЕЛЬШІСАН+AuNP-СТИМУЛ»

У статті наведений порівняльний аналіз результатів досліджень зміни гематологічних показників крові кролів після щеплення їх інактивованою концентрованою вакциною «Вельшісан», виготовленою за традиційною технологією, та вакцинами «Вельшісан+AuNP» «Вельшісан+AuNP-стимул», виготовлених за сучасною біотехнологією із застосуванням наночастинок золота (експериментальні зразки вакцин) проти токсикоінфекцій тварин, спричинених Clostridium perfringens.

Ключові слова: інактивована вакцина, еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, гематологічні показники.

Вступ. Вакцинологія є одним із найважливіших напрямів медицини, яка зосереджена на розробці вакцин і дослідженні імунної відповіді та впливу на організм компонентів вакцини [1, 2.]. Дослідження в області сучасної біології дозволяє говорити про перехід від вакцин ХХ століття до вакцин нового покоління – вакцин ХХІ століття. Тому розробка нових та удосконалення існуючих превентивних засобів специфічної профілактики інфекційних хвороб завжди було пріоритетним напрямком вакцинології. Нездатність застосованого препарату спричинювати адекватну імунологічну відповідь на введення антигену підштовхує до розробки нових вітчизняних профілактичних препаратів для підтримання епізоотичного благополуччя нашої країни [3, 4].

На імунну систему тварин вакцини можуть впливати позитивно, активізуючи клітинну та гуморальну ланки імунітету, чи супресивно, спричиняючи імунодефіцити [5–7]. Нині вчені приділяють значну увагу вивченню імунобіологічної перебудови в організмі тварин за дії асоційованих вакцин [8–10].

Законодавство Європейського Союзу висуває вимоги до застосування сучасних ветеринарних імунологічних засобів. Цим законодавством передбачено всебічне вивчення впливу застосованого препарату на організм тварин, у тому числі і на гематологічні показники [11, 12]. Тому **метою** нашої **роботи** було порівняти гематологічні показники щеплених тварин після застосування вакцин, виготовлених за традиційною й новітньою технологіями із застосуванням наночастинок металів.

* Науковий керівник – д-р вет. наук, професор, чл.-кор. НААН С.А. Ничик

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження були проведені в умовах лабораторії анаеробних інфекцій ім. В.П. Риженка ІВМ НААН, на базі віварію інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, на базі відділу колоїдної технології природних систем Інституту біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка.

Для проведення експерименту було сформовано 4 групи кролів: одна – контрольна (3 кролі) та дослідні. Група № 1 – тварини, щеплені вакциною «Вельшисан+AuNP», 3 кролі; група № 2 – тварини, щеплені вакциною «Вельшисан+AuNP-стимул», 4 кролі; група № 3 – тварини, щеплені вакциною «Вельшисан», 3 кролі.

Дослідження проб крові проводили до щеплення (вихідні дані), через 7 та 14 діб після першого щеплення та через 7, 14 та 21 добу після повторного щеплення. Щеплення тварин проводили згідно з тимчасовими настановами по застосуванню експериментальних вакцин «Вельшисан», «Вельшисан+AuNP» та «Вельшисан+AuNP-стимул», інактивованих концентрованих проти токсикоінфекцій тварин, спричинених *Clostridium perfringens*, в дозах, передбачених цими настановами. Гематологічні дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [12]. Перед початком експерименту та протягом всього дослідження фіксувалась зміна маси тіла тварин та проводились термометрія тварин. Зміна маси тіла тварин прямо вказує на негативний вплив застосованого препарату, тому важливо вести ці спостереження.

Результати досліджень та їх обговорення. Біологічні процеси, що проходять в організмі, впливають на його функціональний стан. Одним із показників відображення цього стану є загальна температура тіла та зміна маси тіла тварини. Перед початком експерименту була проведена термометрія кролів та встановлено, що температура тіла була в межах норми – від 38,6 до 39,3 °С. За час проведення експерименту тварини були в задовільному стані та мали позитивну динаміку набору маси тіла (табл. 1). На кінець спостереження маса тіла тварин зросла у контрольній групі на 30 %, а в дослідних групах – від 24 до 35 %. Це вказувало на нешкідливість вакцин і відсутність негативного впливу на організм.

Таблиця 1

Зміна середньої маси тіла тварин за дворазового щеплення дослідними зразками вакцин, кг, n=13

Групи тварин	Початкові дані	Терміни досліджень				
		Першого		Повторного		
		7	14	7(21)	14(28)	21(35)
Контрольна	1,80	1,904	1,906	2,15	2,2	2,34
Дослідна № 1	1,78	1,785	1,872	2,045	2,30	2,405
Дослідна № 2	1,74	1,888	1,977	2,024	2,14	2,301
Дослідна № 3	1,94	1,99	2,106	2,218	2,375	2,399

Аналізуючи результати досліджень вмісту еритроцитів крові дослідних та контрольних груп кролів, відмічали незначне зростання кількості еритроцитів в

дослідних групах тварин № 1 та № 2, хоча вони не виходили за межі норми, тоді як в контрольній (нещепленій) групі цей показник за час експерименту був майже на одному рівні. Можна зазначити, що в дослідній групі тварин № 3, щеплених вакциною «Вельшісан», на 7 добу експерименту спостерігалася динамічна тенденція до зростання показників кількісного вмісту еритроцитів, яка зросла на 30% порівняно з початковими даними, та на 14% порівняно з контрольною групою (рис. 1). Цей показник продовжував зростати. Та на 21 добу дослідження збільшився у 1,5 раза порівняно із початковими даними, дійшовши до верхньої межі фізіологічної норми, Це вказувало на позитивний вплив компонентів вакцинного препарату на еритроцитарне кровотворення щеплених кролів.

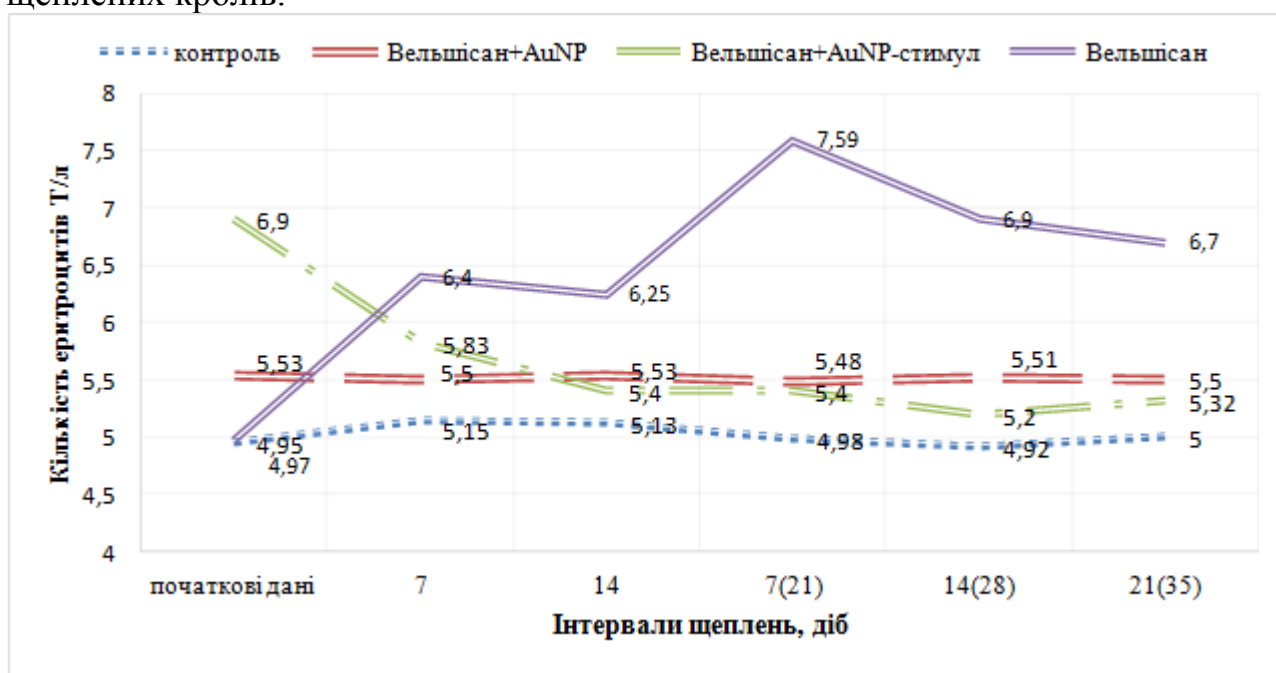


Рис. 1 Динаміка зміни кількості еритроцитів після щеплення експериментальними зразками вакцин

Як показав аналіз отриманих результатів досліджень, на початок експерименту кількісні показники загальної кількості лейкоцитів у тварин дослідних і контрольної груп були на рівні верхньої межі фізіологічної норми. Проте, уже через 7 днів після першої вакцинації у щеплених кролів усіх дослідних груп зросли кількісні показники лейкоцитів від 27 % до 37 %, і ці показники майже не змінились до кінця експерименту, що вказувало на активацію клітинної ланки імунітету. Незначне зростання кількості лейкоцитів в контрольній групі тварин на 10 %, на нашу думку, пов'язано з стресом, перенесеним тваринами, зміною раціону та умовами утримання під час проведення експерименту, так як ці показники корелювали з усіма дослідними групами (рис. 2).

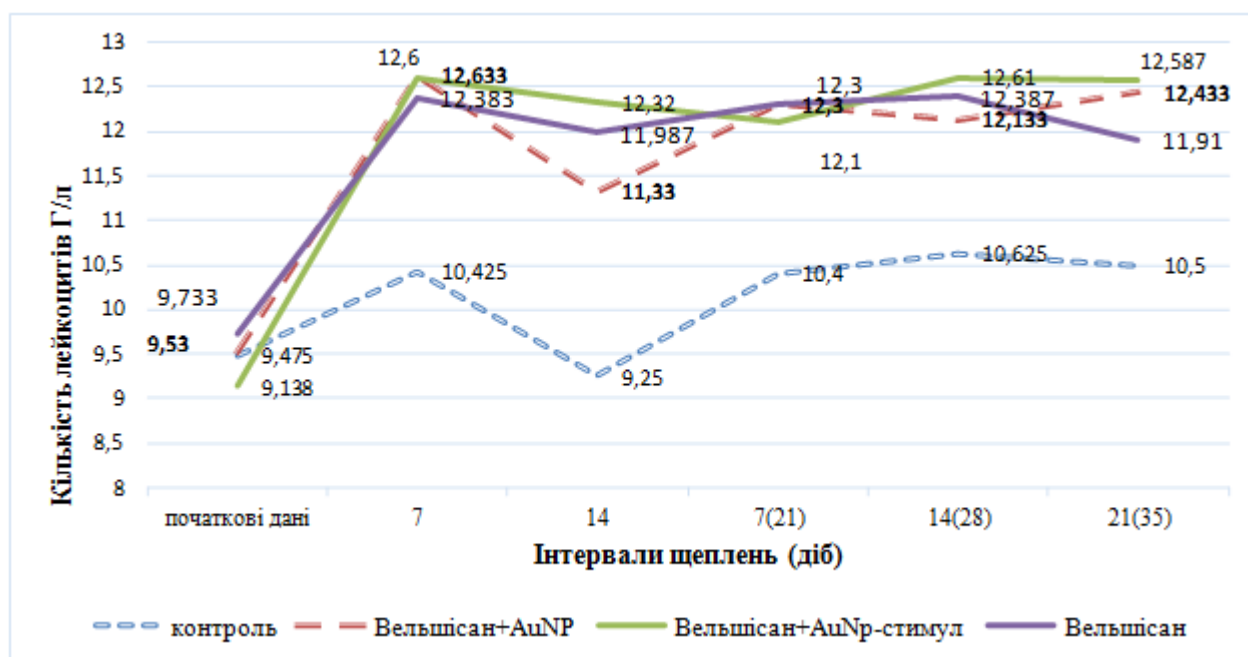


Рис. 2. Зміна кількості лейкоцитів крові кролів під час застосування експериментальних зразків вакцин

Важливе значення у забезпеченні нормального протікання енергетичних, метаболічних процесів, підтриманні стабільного гомеостазу організму у тварин має рівень гемоглобіну у крові. За результатами досліджень, на початку експерименту у всіх тварин контрольної і дослідних груп вміст гемоглобіну був у межах фізіологічної норми. Слід зауважити, що зростання вмісту гемоглобіну мало позитивну кореляцію із показниками вмісту еритроцитів та, відповідно, впливало на зростання еритроцитарних індексів (табл. 2).

Таблиця 2

Результати досліджень гематологічних показників контрольних кролів та щеплених експериментальними зразками вакцини «Вельшисан+AuNP», Вельшисан+AuNP-стимул» та «Вельшисан» проти перфрингіозів тварин, $M \pm m$, Г/дм³, $n_k=3$; $n_{д1}=3$; $n_{д2}=4$; $n_{д3}=3$.

Показники	Групи тварин	Початкові дані	Терміни досліджень				
			Першого		Повторного		
			7	14	7(21)	14(28)	21(35)
Кількість еритроцитів, Г/дм ³	Контрольна	4,95±0,185	5,15±0,27	5,13±0,33	4,98±0,275	4,92±0,137	5,00±0,333
	Дослідна №1	5,53±0,24	5,5±0,33	5,53±0,13	5,48±0,335	5,51±0,27	5,5±0,133
	Дослідна №2	6,9±0,15	5,83±0,2	5,4±0,15	5,4±0,09	5,2±0,04	5,32±0,05
	Дослідна №3	4,97±0,13	6,4±0,44	6,25±0,03	7,59±0,48 ***/...	6,9±0,41 ***/...	6,7±0,37 ***/...
Вміст гемоглобіну, Г/дм ³	Контрольна	12,85±0,35	13,35±0,35	13,95±0,15	13,65±0,25	13,6±0,5	13,75±0,45
	Дослідна №1	12,267±0,8	13,233±1,0	13,8±2,6	13,75±1,6	13,8±1,1	14,2±0,7
	Дослідна №2	12,0±1,0	10,7±0,3	14,267±0,77	13,467±1,6	13,9±0,7	14,2±0,01
	Дослідна №3	12,367±0,6	12,9±0,7	15,333±0,467	14,0±0,3	13,733±0,3	14,033±0,167
КП	Контрольна	1,35±0,025	1,35±0,04	1,42±0,07	1,43±0,075	1,44±0,03	1,43±0,09
	Дослідна №1	1,16±0,063	1,26±0,07	1,3±0,015	1,31±0,04	1,31±0,02	1,35±0,05
	Дослідна №2	0,91±0,014	0,96±0,042	1,38±0,017...	1,28±0,017...	1,39±0,02...	1,39±0,01...
	Дослідна №3	1,3±0,03	1,05±0,08	1,28±0,017	0,96±0,023	1,04±0,093	1,09±0,06
ВГЕ	Контрольна	25,96±2,74	25,92±0,38	27,19±0,39	27,41±0,91	27,64±0,66	27,5±0,5
	Дослідна №1	22,2±0,53	23,9±0,3	25,0±0,5	25,1±0,8	25,05±0,25	25,8±0,4
	Дослідна №2	17,39±0,34	18,35±0,52	26,4±0,67...	24,57±0,77...	26,7±1,2...	26,7±0,7...
	Дослідна №3	24,9±1,47	20,2±1,63	24,5±1,2	18,45±0,85	19,9±0,8	20,9±0,67
Кількість лейкоцитів, Г/дм ³	Контрольна	9,475±0,38	10,425±0,13	9,25±0,11	10,4±1,1	10,625±1,3	10,5±0,11
	Дослідна №1	9,53±1,18	12,633±1,08 */..	11,33±1,6*/..	12,3±0,8 */..	12,133±1,67 */..	12,433±2,0 */..
	Дослідна №2	9,138±0,89	12,6±0,37*/..	12,32±0,33 */..	12,1±0,7*/..	12,61±0,33 */..	12,587±0,11 */..
	Дослідна №3	9,733±0,83	12,383±0,73 */..	11,987±0,3 */..	12,3±0,37*/..	12,387±0,67 */..	11,91±0,27*/..

Примітки: * – $f < 0,05$; *** – $p < 0,001$, порівняно з показниками тварин контрольної групи; • – $p < 0,05$; .. – $p < 0,01$; ... – $p < 0,001$, порівняно з початковими даними.

За результатами проведених гематологічних досліджень проб крові, відібраних від дослідних та контрольних груп тварин, встановлено, що на початку

досліджень у зразках крові контрольної і дослідних груп кролів рівень гемоглобіну незначно варіював у межах норми від 120,0 до 128,5 г/дм³. Надалі у контрольній групі нещеплених тварин упродовж експерименту спостерігалось зростання вмісту гемоглобіну понад норми близько 7 % порівняно з початковими даними, що ймовірно було пов'язано зі складом раціону. За аналізом одержаних результатів досліджень щодо вмісту гемоглобіну у зразках крові щеплених кролів встановлено, що найбільш стабільними були показники у тварин, щеплених експериментальним зразком вакцини «Вельшисан+AuNP», оскільки показники рівня гемоглобіну у дослідній і контрольній групах варіювали незначно – від 128,5±0,35 до 142,0±0,70 г/дм³.

За аналізом результатів дослідження показників червоної крові видно, що на початок експерименту еритроцитарні індекси були вищими за фізіологічну норму для цього виду тварин. Проте після застосування дослідних зразків вакцин ці показники почали приходити до норми, на відміну від контрольної групи, в якій кольоровий показник (КП) та вміст гемоглобіну в еритроциті (ВГЕ) продовжували зростати. На нашу думку причиною цього була відсутність в раціоні тварин достатньої кількості соковитих кормів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. За дослідження кількісних показників вмісту еритроцитів встановлено, що у контрольних та кролів, щеплених експериментальними зразками вакцин «Вельшисан+AuNP», «Вельшисан+AuNP-стимул», кількість еритроцитів варіювала у межах середніх показників норми. У кролів, щеплених дослідним зразком вакцини «Вельшисан», через 7 діб після повторного щеплення спостерігалася активація еритропоезу, що впливало на кількісний вміст еритроцитів у руслі крові, оскільки ці показники зросли з 4,97 до 6,7 млн/мкл ($p < 0,001$), порівняно з початковими та даними тварин контрольної групи.

За дослідження кількості лейкоцитів встановлено, що вже через 7 діб після першої вакцинації всіма варіантами вакцин спостерігалось зростання їхньої кількості більше ніж на 12 % ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками кролів контрольної групи та більше 18 % ($p < 0,01$) порівняно з початковими даними, що засвідчувало активізацію клітинної ланки імунітету.

Встановлено, що на початку досліджень у зразках крові контрольної і дослідних груп кролів рівень гемоглобіну незначно варіював у межах норми від 120,0 до 128,5 г/дм³. Надалі у контрольній групі нещеплених тварин упродовж експерименту спостерігалось зростання вмісту гемоглобіну понад норми близько 7,0% порівняно з початковими даними, що, ймовірно, було пов'язано зі складом раціону. За аналізом одержаних результатів досліджень щодо вмісту гемоглобіну у зразках крові щеплених кролів найбільш стабільними були показники у тварин, щеплених експериментальним зразком вакцини «Вельшисан+AuNP», оскільки рівень гемоглобіну у дослідній і контрольній групах у показниках варіював незначно від 128,5±0,35 до 142,0±0,70 г/дм³.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження з вивчення впливу різних концентрацій AuNP на клітинну і гуморальну ланки імунітету, оскільки наночастинки золота володіють активними

імуностимулюючими властивостями, що поліпшить якість і ефективність ветеринарних імунобіологічних засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вакцинология: современные проблемы, вызовы и перспективные направления : аналитический обзор [Электронный ресурс] / ФГБНУ «Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы». – Режим доступа : https://www.extech.ru/files/anr_2015/anr_1.pdf. – Заглавие с экрана.
2. Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки нових вакцин / В.П. Риженко, Г.Ф. Риженко, О.І. Горбатюк та ін. // Ветеринарна біотехнологія. – № 13 (1). – 2008. – С. 51–62.
3. Кириллов Л.В. Предупреждение инфекционных болезней анаэробной этиологии / Л.В. Кириллов // Ветеринария. – № 1. – 2001. – С. 16–19.
4. Молоканов В.А. Стимуляция иммунного ответа при некробактериозе крупного рогатого скота / В.А. Молоканов, Д.В. Малов // Ветеринария. – № 2. – 2009. – С. 22–23.
5. Tan Z.L. Selective enumeration of *Fusobacterium necrophorum* from the bovine Rummen / Z.L. Tan, T.G. Nagaraya, M.M. Chengappa // Applied and Environmental Microbiology. – 1994. – Vol. 60, No. 4 P. 1387–1389.
6. Чумаченко В.Ю. Хвороби імунної системи у тварин. Імунітет. Механізми та фактори, що зумовлюють його стан / В.Ю. Чумаченко, В.В. Чумаченко // Ветеринарна медицина України. – № 9. – 2008. – С. 16–19.
7. Риженко В.П. Особливості імуногенезу при застосуванні асоційованих вакцин / В.П. Риженко, Г.Ф. Риженко, В.В. Риженко // Проблеми и перспективы паразитологии. – Харьков – Луганск, 2007. – С. 149–150.
8. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфологічний стан імунної системи: Методичні рекомендації / І.Я. Коцюмбас, І.І. Коцюмбас, Є.М. Голубій та ін. – Львів, 2009. – 64 с. – Бібліограф.: С. 40–41.
9. Солодчук В.Л. Виробництво ветеринарних препаратів – на сучасний рівень / В.Л. Солодчук // Ветеринарна медицина України. – № 5. – 2004. – С. 46–47.
10. Контроль впливу ветеринарних лікарських засобів на стан імунітету тварин / М. Косенко, І. Коцюмбас, Ю. Косенко та ін. // Ветеринарна медицина України. – № 1. – 2004. – С. 43–44.
11. Волинець Л. Виробництво ветеринарних препаратів згідно з вимогами GMP / Л. Волинець, Ю. Балицький // Ветеринарна медицина України. – № 4. – 2002. – С. 12–13.
12. Дослідження крові тварин та клінічна інтерпретація отриманих результатів: Методичні рекомендації / В.І. Левченко, В.М. Соколюк, В.М. Безух та ін. – Біла Церква, 2002. – С. 27–31.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРОЛИКОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ОБРАЗЦАМИ ВАКЦИН «ВЕЛЬШИСАН», «ВЕЛЬШИСАН+AuNP» «ВЕЛЬШИСАН+AuNP-СТИМУЛ» / Жовнир А.М., Андрияшук В.А., Уховская Т.Н., Тютюн С.Н., Минцюк Е.П.

*В статье приведен сравнительный анализ результатов исследований изменения гематологических показателей крови кроликов после их прививки инактивированной концентрированной вакциной «Вельшисан», изготовленной по традиционной технологии, и вакцинами «Вельшисан + AuNP» «Вельшисан + AuNP-стимул», изготовленных по современной биотехнологии с применением наночастиц золота (экспериментальные образцы вакцин) против токсикоинфекций животных, вызванных *Clostridium perfringens*.*

Ключевые слова: инактивированная вакцина, эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематологические показатели.

HEMATOLOGICAL INDICATORS OF THE BLOOD OF RABBITS VACCINATED BY EXPERIMENTAL SAMPLES OF VACCINES “VELSHISAN”, “VELSHISAN + AuNP” “VELSHISAN + AuNP-Stimul” / Zhovnir A. M., Andriiashchuk V.A., Ukhovska T.M., Tiutiun S. M., Mintsuk, E. P.

Introduction. Vaccinology is one of the most important areas of medicine. This science is engaged in the development of vaccines, the study of the immune response and the influence of the vaccine components on the organism. Therefore, the development of new and improving existed specific prevention means has always been its priority.

The goal of the work was to compare the hematological characteristics of the vaccinated animals before and after the usage of vaccines manufactured with traditional and advanced technology (nanoparticles of metals).

Materials and methods. 4 groups of rabbits were formed for this experiment: one control and 3 experimental ones. Blood samples were taken before vaccination, 7 and 14 days after first inoculation, 7, 14, and 21 days after the re-inoculation. Vaccination of animals was carried out in accordance with the provisional guidelines for the usage of experimental vaccines. Hematologic studies were performed according to commonly accepted methods.

Results of research and discussion. The red blood cells quantity analysis in experimental and control groups of rabbits showed that in the experimental group of animals # 3 (rabbits vaccinated with the Velshisan vaccine) this indicator increased on the 7 day of the experiment by 30% compared with the initial data and by 14% compared with the control group. On the 21st day of the experiment red blood cells quantity continued to increase by about 1.5 times compared to the initial data. This indicates that the components of the vaccine have positive influence on hematopoiesis of vaccinated rabbits.

According to the analysis of the total number of leukocytes, it is evident that on 7 day after the first vaccination, leukocyte indicators of the rabbits of the experimental groups increased from 27% to 37%. These indicators almost did not change until the end of the experiment because of the activation of the cell-mediated immunity.

Conclusions and prospects for further research.

1. The rabbits vaccinated with a “Velshisan” prototype vaccine showed activation of the erythropoiesis on the 7 day after re-inoculation. The red blood cells quantity increased by 25.0%.

2. The total number of leukocytes in the animals of experimental groups was higher by 12.0% and 18,0% ($p < 0.01$) compared to this indicator in rabbits of the control group.

3. The most stable indicators were in rabbits vaccinated with “Velshisan+AuNP” because the hemoglobin level slightly varied in animals of control and experimental groups (from $128,5 \pm 0,35$ to $142,0 \pm 0,70$ g/l).

In the future we will study effect of various concentrations of AuNP on cellular and humoral immunity, since gold nanoparticles have active immune-stimulating properties, which will improve the quality and effectiveness of the vaccine preparations.

REFERENCES

1. Sait FGBNU “Nauchno-isledotel'skij institut – Respublikanskij isledovatel'skij nauchno-konsul'tacionnyj centr jekspertizy Vakcinologija: sovremennye problemy, vyzovy i perspektivnye napravlenija : analiticheskij obzor” [Vaccinology: current problems, challenges and future directions: an analytical review]. www.extech.ru. https://www.extech.ru/files/anr_2015/anr_1.pdf. – Title from the screen [in Russian].

2. Ryzhenko, V.P, Ryzhenko, G.F., Gorbatyuk, O.I. et al. (2013). Teoretychne ta eksperymental'ne obhruntuvannya vykorystannya nanotekhnolohiy dlya stvorennya imunobiologichnykh preparativ [Theoretical and experimental justification for the use of nanotechnology to create immunological drugs]. *Veterynarna biotekhnolohiya – Veterinary biotechnology*, 23, 438-446 [in Ukrainian].

3. Kyryllov, L.V. (2001). Preduprezhdenye ynfekcyonnyh boleznej anaerobnoj etyologyy [Prevention of infectious diseases anaerobic etiology]. *Veterynaryja – Veterinary science*, 1, 16-19 [in Russian].
4. Molokanov V.A., & Malov, D.V. (2009). Stymuljacyja ymmunnogo otveta pry nekrobakteryoze krupnogo rogatogo skota [Stimulation of the immune response in nekrobacteriosis cattle.] *Veterynaryja – Veterinary science*, 2, 22-23 [in Russian].
5. Tan, Z.L., Nagaraya, T.G., & Chengappa, M.M. (1994) Selective enumeration of *Fusobacterium necrophorum* from the bovine Rummen. *Applied and Enviromental Microbiology*. 60, 4, 1387-1389.
6. Chumachenko, V.J., & Chumachenko, V.V. (2008). Hvoroby imunnoi' systemy u tvaryn. Imunitet. Mehanizmy ta faktory, shho zumovljujut' jogo stan [Disorders of the immune system in animals. Immunity. The mechanisms and factors that determine its condition]. *Veterynarna medycyna Ukrai'ny – Veterinary Medicine Ukraine*, 9, 16-19 [in Ukrainian].
7. Ryzhenko, V.P., Ryzhenko, G.F., & Ryzhenko V.V. (2007). Osoblyvosti imunogenezu pry zastosuvanni asocijovanyh vakcyn [Features of the application associated immune vaccines]. *Problemy y perspektyvy parazytosenolohiyi – Problems and prospects parazytosenolohiyi*, 149-150 [in Ukrainian].
8. Kocjumbas, I.J., Kocjumbas, G.I., & Golubij, E.M. et al. (2009). *Kompleksna ocinka vplyvu veterinarних preparativ na morfofunkcional'nij stan imunnoi' sistemi: Metodichni rekomendacii* [Comprehensive assessment of the impact of veterinary products on morphofunctional immune system: Guidelines]. L'viv [in Ukrainian].
9. Solodchuk, V.L. (2004). Vyrobnycтво veterynarnyh preparativ – na suchasnyj riven' [Production of veterinary drugs - at the current level]. *Veterynarna medycyna Ukrai'ny – Veterinary Medicine Ukraine*, 5, 46-47 [in Ukrainian].
10. Kosenko, M., Kocjumbas, I., Kosenko, J. et al. (2004). Kontrol' vplyvu veterynarnyh likars'kyh zasobiv na stan imunitetu tvaryn [Monitoring the impact of veterinary drugs on the immune status of animals]. *Veterynarna medycyna Ukrai'ny – Veterinary Medicine Ukraine*, 1, 43-44 [in Ukrainian].
11. Voly nec L., & Balyc'kyj Ju. (2002). Vyrobnycтво veterynarnyh preparativ zgidno z vymogamy GMP [Production of veterinary products in accordance with GMP] *Veterynarna medycyna Ukrai'ny – Veterinary Medicine Ukraine*, 4, 12-13 [in Ukrainian].
12. Levchenko, V.I., Sokoljuk, V.M., Bezuh, V.M. et al. (2002). *Doslidzhennja krovi tvarin ta klinichna interpretacija otrimanih rezul'tativ: Metodichni rekomendacii* [Studies of animal blood and clinical interpretation of the results: Guidelines]. Bila Cerkva [in Ukrainian].