

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ

НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ БЮЛЕТЕНЬ

ДЕРЖАВНОГО НАУКОВО-ДОСЛІДНОГО КОНТРОЛЬНОГО ІНСТИТУТУ
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК

I
ІНСТИТУТУ БІОЛОГІЇ ТВАРИН



Львів, 2017. — Випуск 18, № 2

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ НОВОГО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ТИЛМІКОЗИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТЕЛЯТ, ХВОРИХ НА ПАСТЕРЕЛЬОЗ

*Н. В. Шкодьяк¹, канд. вет. наук,
Т. І. Стецько¹, канд. с.-г. наук,
О. М. Дубін², канд. вет. наук,
О. М. П'ятничко¹, канд. с.-г. наук,
О. А. Максимович¹, О. З. Балян¹, наукові співробітники*

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

²ПрАТ “Технолог”
вул. Стара Прорізна, 8, м. Умань, Черкаська обл., 20300, Україна

У статті викладено результати клінічного дослідження вітчизняного антибактеріального препарату Тилмозин 25 у порівняльному аспекті з препаратом-аналогом зарубіжного виробництва Тилмовет 25 % (Болгарія) при лікуванні хворих на пастерельоз телят віком 2-2,5 місяців. Встановлено високий рівень терапевтичної ефективності та безпечності препарату Тилмозин 25 при лікуванні хворих на пастерельоз тварин.

Вивчали морфологічні та біохімічні показники крові хворих телят за умов застосування досліджуваного препарату і препарату порівняння. Після антибіотикотерапії відзначено тенденцію до зменшення відносної кількості моноцитів та паличкоядерних нейтрофілів у крові тварин. За імунологічними показниками виявлено позитивний вплив препарату Тилмозин 25 на активацію клітинної та гуморальної ланок імунітету телят. Нормалізація показників активності ферментів переамінування (АлАТ, АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові після проведеної антибіотикотерапії свідчить про покращення функціонального стану печінки телят.

Ключові слова: ТЕЛЯТА, ГОСТРЕ РЕСПІРАТОРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТИЛМОЗИН 25, ТИЛМОВЕТ 25 %, АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ, ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕЧНІСТЬ.

Респіраторні захворювання бактеріальної етіології молодняка великої рогатої худоби є однією з основних причин економічних втрат у промисловому скотарстві у всьому світі [1]. Внаслідок багатофакторної етіології захворювань органів дихання у тварин часто застосовують термін “комплекс респіраторних захворювань” (КРЗ). *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* і *Haemophilus somnus* вважаються частиною нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів великої рогатої худоби [2, 3]. Коли стресові фактори, пов'язані з навколишнім середовищем, і фізіологічні стресові фактори зменшують природну резистентність і пригнічують механізми захисту в легенях, ці мікроорганізми активно розмножуються і заселяють нижні дихальні шляхи, викликаючи розвиток запальних процесів.

Упродовж багатьох років протимікробна терапія є основою лікування респіраторних захворювань у великої рогатої худоби. При виборі антибактеріального засобу важливим є спектр антимікробної дії антибіотика та рівень чутливості до нього збудника чи збудників захворювання. Макроліди це група антибіотиків, які у терапевтичних концентраціях діють бактеріостатично, а у великих – бактеріцидно на грампозитивні та деякі грамнегативні

мікроорганізми [4]. Механізм дії вказаних антибіотиків полягає у блокуванні синтезу білка в бактеріальній клітині з утворенням комплексу з 50S-субодиницями рибосом [5]. Макролідний антибіотик тилмікозин *in vitro* активний проти грамполозитивних мікроорганізмів (*Pasteurella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Corynebacterium spp.*) і мікоплазм (*Mycoplasma spp.*) та відносно деяких грамнегативних мікроорганізмів, таких як *Haemophilus somnus*, *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* і *Pasteurella multocida* [6, 7].

Враховуючи вищевикладене, існує потреба у появі на ринку антимікробних засобів для ветеринарної медицини ефективних та безпечних при застосуванні препаратів на основі тилмікозину для лікування респіраторних захворювань у великої рогатої худоби.

Метою роботи було вивчити лікувальну ефективність та безпечність препарату Тилмозин 25 (ПАТ “Технолог”, Україна) у порівнянні з референс-препаратом Тилмовет 25 % (“Біовет, ДжейЕсСі”, Болгарія), активніючою речовиною яких є напівсинтетичний антибіотик макролідної групи тилмікозин, при лікуванні захворювань органів дихання бактеріальної етіології у телят.

Матеріали і методи. Дослідження проводилися на базі ТОВ “Сільськогосподарське підприємство “Славіом” (с. Зарічне Радивилівського району Рівненської області) на телятах чорно-рябої породи 2,0–2,5-місячного віку із симптомами гострого респіраторного захворювання. Діагноз «пастерельоз телят» ставили на основі анамнестичних даних, клінічного огляду тварин, результатів бактеріологічного дослідження.

Від хворих телят для мікробіологічного дослідження брали зразки біоматеріалу (катарально-гнійний ексудат з носових отворів). Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів, збудників захворювання, проводили за загальноприйнятими мікробіологічними методиками [8, 9]. Чутливість бактерій-ізолятів до досліджуваного препарату і препарату порівняння встановлювали шляхом визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) тилмікозину для виділених штамів методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі [10].

З хворих телят, що виявилися чутливими або помірно чутливими до тилмікозину, було сформовано 2 групи тварин по 8 голів у кожній. Телятам решої (дослідної) групи вводили препарат Тилмозин 25 перорально із питною водою у дозі 12,5 мг тилмікозину на 1 кг маси тіла або 1 мл препарату на 20 кг маси тіла двічі на добу протягом 4 діб. Другій (контрольній) групі аналогічно застосовували препарат порівняння Тилмовет 25 %.

У період антибіотикотерапії та упродовж двох тижнів після останнього введення препаратів вели постійне спостереження за клінічним станом піддослідних телят, фіксуючи будь-які відхилення від фізіологічної норми для даного виду тварин. Упродовж досліджень умови утримання та годівлі тварин були однакові.

Для встановлення впливу досліджуваного препарату та препарату порівняння на фізіолого-функціональний стан організму тварин та його безпечності для телят досліджували морфологічні та біохімічні показники крові, взятої у піддослідних тварин, до та після лікування. Вивчали вплив препаратів на морфологічні (число еритроцитів, кількість лейкоцитів, гематокрит, концентрацію гемоглобіну, лейкоформулу) за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18, біохімічні (концентрація загального білка, активність АлАТ, АсАТ та ЛФ, вміст креатиніну) показники крові за допомогою біохімічного аналізатора Humalyzer 3000 із використанням наборів реактивів і стандартів фірми Human та імунологічні показники (фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН), бактерицидну (БАСК) та лізоцимну (ЛАСК) активність сироватки крові) [11–14].

Для морфологічних досліджень використовували кров, стабілізовану трилоном Б, а для біохімічних досліджень — сироватку крові.

Отримані результати обробляли статистично, оцінюючи вірогідність різниці показників ($p < 0,05$) за критерієм Стьюдента [15].

Результати й обговорення. Респіраторні захворювання у молодняка виникали в основному під дією негативних факторів утримання та годівлі, які знижували природну резистентність організму тварин. Зокрема, телята в господарстві були на безвигульному утриманні, в приміщеннях із незадовільною вентиляцією та високою вологістю, з підвищеним вмістом аміаку і вуглекислого газу. У годівлі телят використовували малопоживний комбікорм та сіно поганої якості, відсутньою була вітамінна підгодівля. Фактором зниження резистентності тварин стало і перенесення в ранньому віці шлунково-кишкових захворювань (диспепсії). Як результат, умовно-патогенні бактерії та їх токсини, постійно присутні в легенях і бронхах, викликають у них запальні процеси з порушенням функції системи дихання, утворенням ексудату та підвищенням температури тіла тварин.

Клінічно захворювання протікало в гострій та підгострій формі. Клініка захворювання характеризувалася підвищеною до 40–41 °С температурою тіла. Тварини були малорухливі, в'ялі, важко та часто дихали. Характерними симптомами були частий вологий кашель та катарально-гнійні виділення з носових отворів. При перкусії виявляли джерела притуплення, а при аускультатії – вологі хрипи і везикулярне дихання.

З усіх зразків носових виділень хворих телят була виділена та ідентифікована грам негативна бактерія *Pasteurella multocida*. За отриманими значеннями МІК тилмікозину 12 ізолятів *Pasteurella multocida* (66,7 %) були чутливими до препарату Тилмозин 25, помірно чутливими – 4 штами (22,2 %), резистентними – 2 штами (11,1 %). Такий же рівень бактеріостатичної активності тилмікозину щодо виділених штамів пастерел у препараті порівняння Тилмовет 25 %.

У період антибіотикотерапії, та упродовж 10 діб при клінічному обстеженні тварин брали до уваги період зникнення симптомів гострого респіраторного захворювання: прискорене поверхнєве дихання та наявність хрипів, задишка, кашель, гнійно-катаральні або гнійно-слизові виділення з носа (табл. 1).

Таблиця 1

Зникнення симптомів гостро респіраторного захворювання, діб після початку лікування (М ± m, n=8)

Показники	Групи	
	Дослідна (Тилмозин 25)	Контрольна (Тилмовет 25 %)
Підвищена температура	2,8 ± 0,4	3,2 ± 0,3
Прискорене поверхнєве дихання, хрипи	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,4
Задишка	4,7 ± 0,3	4,6 ± 0,3
Кашель	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,3
Катарально-гнійні виділення з носа	4,8 ± 0,5	5,0 ± 0,4

Клінічна відповідь при введенні препарату Тилмозин 25 була приблизно такою ж як після застосування препарату порівняння Тилмовет 25 %. На 5–6 добу лікування телят препаратами Тилмозин 25 і Тилмовет 25 % клінічні симптоми гострого респіраторного захворювання швидко зникали. Тварини обох груп стали краще поїдати корм, про що свідчив приріст маси їх тіла. Терапевтична ефективність обох препаратів при лікуванні пастерельозу телят становила 100 %. Випадків рецидивів захворювання та проявів побічних ефектів під час та після лікування препаратами телят не відзначено.

За результатами морфологічних досліджень (табл. 2) у крові хворих телят до лікування виявлено, що відносна кількість моноцитів та паличкоядерних нейтрофілів перевищувала верхню межу фізіологічної норми, а кількість еозинофілів була на верхній границі норми, що вказувало на розвиток запального процесу в організмі досліджуваних тварин [16, 17]. При цьому, вміст гемоглобіну наближався до нижньої межі, а кількість еритроцитів та величина гематокриту були у межах фізіологічної норми для даного виду тварин.

Гематологічні показники телят за умов застосування препаратів Тилмозин 25 і Тилмовет 25 % (M±m, n=8)

Показники		Групи	До лікування	Після лікування (14-а доба)	Норма
Гемоглобін, г/л		1	96,0±9,0	104,6±9,5	80-150
		2	85,8±5,2	88,8±4,4**	
Еритроцити, Т/л		1	9,2±0,8	10,0±0,8	5-10
		2	8,1±0,4	8,0±0,3	
Лейкоцити, Г/л		1	7,0±0,9	6,4±0,7	4-12
		2	8,7±1,8	7,2±0,8	
Лімфоцити, %		1	48,5±1,8	51,2±2,3	45-75
		2	50,7±1,9	49,6±1,8	
Еозинофіли, %		1	3,5±1,1	4,0±1,0	2-4
		2	2,7±0,8	3,2±0,6	
Моноцити, %		1	7,5±0,5	6,0±0,5	0-6
		2	7,3±0,8	6,8±0,6	
Нейтрофіли, %	паличко- ядерні	1	8,5±1,1	7,2±0,6	2-7
		2	10,0±1,2	7,2±0,6	
	сегменто- ядерні	1	32,0±2,2	32,0±0,5	15-45
		2	29,3±1,5	33,2±1,6	
Гематокрит, %		1	29,4±1,3	32,4±2,7	24-46
		2	28,5±1,6	28,4±1,5	

Примітка: * — вірогідні різниці між показниками до лікування та після лікування, - $p \leq 0,05$;

** — вірогідні різниці між показниками 1 та 2 групи, - $p \leq 0,05$

На 14 добу встановлено тенденцію до зниження відносної кількості моноцитів у телят 1 групи та кількості паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів у тварин 2 групи, у порівнянні з показниками до лікування (табл. 2). Це свідчить про пригнічення запального процесу та покращення клінічного стану тварин. У телят 1 групи, вміст гемоглобіну був вірогідно більшим на 20 %, ніж у тварин 2 групи. Щодо інших досліджуваних гематологічних показників, то вони після лікування були в межах фізіологічної норми та суттєвих вірогідних різниць встановлено не було.

Аналіз імунологічних показників сироватки крові хворих телят показав, що у тварин до початку застосування препаратів Тилмозин 25 і Тилмовет 25 % показники гуморальної ланки неспецифічної резистентності знаходились в межах фізіологічної норми. Лише показник ФІ був на верхній границі норми для телят цього віку (табл. 3).

Після проведення курсу антибіотикотерапії виявлено вірогідно підвищення ФАН у сироватці крові тварин 1 групи на 30,8 % ($p \leq 0,05$) та тенденцію до підвищення ЛАСК у тварин 2 групи, порівняно з періодом до лікування. Щодо показника БАСК у телят, то суттєвої різниці до початку лікування та у постлікувальний період не відзначено (табл. 3).

Отже, застосовувані препарати не проявляли імуносупресивного впливу на організм телят. У цілому спостерігалася помірна активація клітинної та гуморальної ланок імунітету тварин, що загалом позитивно впливало на перебіг захворювання та прискорювало одужання хворих тварин.

Результати біохімічних досліджень свідчать, що у сироватці крові хворих телят перед застосуванням вказаних антибіотиків більшість біохімічних показників була в межах фізіологічної норми для даного виду тварин (табл. 3). Проте, вміст загального білка та активність ЛФ у крові телят обох груп знаходилась на верхній границі норми, а концентрація креатиніну у тварин 2 групи перевищувала фізіологічні величини, що вказувало на розвиток запального процесу в організмі телят [16, 17].

Біохімічні та імунологічні показники крові телят за умов застосування препаратів Тилмозин 25 і Тилмовет 25 % (M±m, n= 8)

Показники	Групи	До лікування	Після лікування (14-а доба)	Норма
Загальний білок, г/л	1	50,7±2,2	59,5±2,3*	51-70
	2	48,1±1,1	52,6±2,7	
АсАТ, Од/л	1	80,3±5,3	74,9±4,2	45-110
	2	70,2±4,6	73,5±5,7	
АлАТ, Од/л	1	31,1±2,4	26,3±1,6	25-74
	2	29,2±3,3	29,9±2,9	
ЛФ, Од/л	1	307,6±16,7	275,2±27,5	100–300
	2	290,2±27,0	245,1±26,3	
Креатинін, мкмоль/л	1	64,4±3,5	83,7±5,0*	70-110
	2	77,8±4,0	96,3±4,2*	
ФАН, %	1	35,7±2,4	46,7±2,5*	25-60
	2	32,9±5,0	42,0±4,2	
ФІ	1	11,0±0,4	12,3±0,6	7-10
	2	10,5±0,8	10,5±0,6	
ЛАСК, %	1	27,5±1,5	31,1±4,8	18-35
	2	18,8±2,2	25,2±2,3	
БАСК, %	1	40,0±9,0	43,0±5,8	34-60
	2	55,3±8,0	45,0±5,8	

Примітка: * - вірогідні різниці між показниками до лікування та після лікування, - $p \leq 0,05$

На 14 добу від початку лікування препаратами Тилмозин 25 і Тилмовет 25 %, у сироватці крові телят обох груп концентрація загального білка та креатиніну та активність досліджуваних ферментів нормалізувалася до величин, що відповідають фізіологічним показникам, що свідчило про їх поступове одужання. У цей період у сироватці крові телят 1 групи виявлено вірогідне збільшення вмісту загального білка на 17,3 % ($p \leq 0,05$), а у тварин 1 групи та 2 групи – вірогідне збільшення концентрації креатиніну, відповідно на 30 і 24 % ($p \leq 0,05$), порівняно з періодом до лікування.

Отже, результати дослідження гематологічних, імунологічних і біохімічних показників крові при проведенні клінічних досліджень препарату Тилмозин 25 підтвердили його ефективність та безпечність при лікуванні респіраторного захворювання (пастерельозу) телят. Отримані результати досліджень вказують на відсутність ознак імуносупресії та гепатотоксичного впливу досліджуваного препарату у рекомендованому виробником дозуванні при лікуванні пастерельозу телят.

В И С Н О В К И

1. Препарат Тилмозин 25 (розчин для перорального застосування) виробництва ПрАТ «Технолог» є ефективним хіміотерапевтичним засобом при лікуванні респіраторних захворювань бактеріальної природи у телят раннього віку, викликаних чутливими до тилмікозину мікроорганізмами. За терапевтичною ефективністю при лікуванні пастерельозу телят препарат Тилмозин 25 не поступається препарату-аналогу зарубіжного виробництва Тилмовет 25 %.

2. За відсутності будь-яких побічних ефектів при проведенні антибіотикотерапії та за результатами лабораторних досліджень можна стверджувати, що препарат Тилмозин 25 є безпечним і позитивно впливає на морфо-функціональний стан організму телят при лікуванні інфекцій органів дихання бактеріальної етіології.

Перспективи досліджень. Планується дослідження ефективності та безпечності препарату при лікуванні гострих респіраторних бактеріальних захворювань у курчат-бройлерів.

EFFICIENCY AND SAFETY OF NEW ANTIBACTERIAL PREPARATION TYLMOZYN 25 ON THE BASIS OF TILMICOSIN UNDER THE TREATMENT OF CALVES WITH PASTEURELLOSIS

N. Shkodyak¹, T. Stetsko¹, O. Dubin², O. Pyatnychko¹, O. Maksymovych¹, O. Balyan¹

¹State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Product and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

²PrAC “Technolog”
8, Stara Prorisna str., Uman, Cherkasy region, 20300, Ukraine

S U M M A R Y

The article presents the results of clinical trials of veterinary antibacterial preparation Tylmozyn 25 (Ukraine) in comparison with the product-analogue Tylmovet 25 % (Bulgaria) under the treatment of 2–2,5 months of age sick calves with pasteurellosis. The high level of therapeutic efficiency and safety of preparation Tylmozyn 25 under the treatment of sick calves has been proved. The morphological and biochemical blood indices of sick calves under the application of both preparations were studied. The decrease of monocytes and neutrophils stab relative quantities in calve’s blood were established after the antibiotic therapy. By immunological parameters the positive effect of Tylmozyn 25 on activation of calve’s cellular and humoral immunity links was found. The normalization of serum transaminases enzyme’s (ALT, AST) and alkaline phosphatase (AP) activities under the antibiotic therapy testifies the improvement of calve’s functional liver state.

Keywords: CALVES, ACUTE RESPIRATORY DISEASE, TYLMOZYN 25, TYLMOVET 25 %, ANTIBIOTIC THERAPY, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL BLOOD INDICES, THERAPEUTIC EFFICIENCY, SAFETY.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТИЛМИКОЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕЛЯТ, БОЛЬНЫХ ПАСТЕРЕЛЁЗОМ

*Н. В. Шкодьяк¹, Т. И. Стецько¹, О. М. Дубин², О. М. Пятничко¹, О. А. Максимович¹,
О. З. Бальян¹*

¹Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветпрепаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

²Пр АТ “Технолог”
ул. Старая Проризная, 8, г. Умань, Черкасская обл., 20300, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье изложены результаты клинического исследования отечественного антибактериального препарата Тилмозин 25 в сравнительном аспекте с препаратом-аналогом

зарубежного производства Тилмовет 25 % (Болгария) при лечении больных пастерелёзом телят 2–2,5 месячного возраста. Установлено высокий уровень терапевтической эффективности и безопасности препарата Тилмозин 25 при лечении больных животных. Изучали морфологические и биохимические показатели крови больных телят при применении исследуемого препарата и препарата сравнения. После антибиотикотерапии отмечено тенденцию к уменьшению относительного количества моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови животных. За изменениями иммунологических показателей выявлено положительное влияние препарата Тилмозин 25 на активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Нормализация показателей активности ферментов переамминирования (АлАТ, АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови после проведённой антибиотикотерапии свидетельствует об улучшении функционального состояния печени телят.

Ключевые слова: ТЕЛЯТА, ОСТРОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ТИЛМОЗИН 25, ТИЛМОВЕТ 25 %, АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Крюкова Л.* Респіраторні захворювання телят: ніякого шансу збудникам! / Л. Крюкова // Пропозиція. – 2015. – № 2. – С. 176–181.
2. Болезни молодняка сельскохозяйственных животных: Справочник / В. П. Литвин, В. П. Береза, В. Г. Скибицкий и др. – Киев: Урожай, 1992. – 168 с.
3. *Данилевский В. М.* Бронхопневмония телят: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение / В. М. Данилевский // Ветеринария. – 1986. – № 1. – С. 16–17.
4. *Adams H. R.* Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8th ed. Ames: Iowa State University Press. 2001. – P. 876–882.
5. *Prescott J. F.* Antimicrobial therapy in veterinary medicine / J. F. Prescott, J. D. Baggot. – 2nd ed. Ames, IA: Iowa State University Press. – 1993. – P. 90–95.
6. Tilmicosin package insert (Pulmotil Premix, Elanco–Canada), In: Arrijoja-Dechert A, editor. Compendium of veterinary products, CD ed. Port Huron, MI: North American Compendiums, Inc. 2002.
7. *Ziv G.* Tilmicosin antibacterial activity and pharmacokinetics in cows / G. Ziv, M. Shem-Tov, A. Glickman, et al. // J. Vet. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 18. – P. 340–345.
8. Микробиологические и вирусологические методы исследования в ветеринарной медицине : справ. пособие / Под ред. А. Н. Головки. – Х.: НТМТ, 2007. – 511 с.
9. *Хоулт Дж.* Определитель бактерий Берджи / Дж. Хоулт, Н. Криг. – 9-ое изд. в 2-х томах. – Москва: Издательство "Мир", 1997.
10. Методичні вказівки по визначенню бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень, Київ, 2007. – 6 с.
11. Імунотоксикологічний контроль ветеринарних препаратів та кормових добавок: Методичні рекомендації / І. Я. Коцюмбас, М. І. Жила, О. М. П'ятничко та ін. За ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів, 2014. – 116 с.
12. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; за ред. В. В. Влізла. – Львів: Сполом, 2012. – 764 с.
13. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфофункціональний стан імунної системи: Методичні рекомендації / Коцюмбас І. Я., Коцюмбас Г. І., Голубій Є. М. та ін. – Львів, 2009. – 63 с.
14. Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок /

І. Я. Коцюмбас, І. Ю. Бісюк, В. М. Горжеєв, О. Г. Малик [та ін.]; за ред. І. Я. Коцюмбаса. – Л.: ТОВ Видавничий дім «САМ», 2013. – 252 с.

15. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010.

16. *Камышников В. С.* Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: Справ. пособие / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ 2007, – 3-е изд. – 320 с.

17. *Маршал В. Дж.* Клиническая биохимия / В. Дж. Маршал, С. Л. Бангерт. – "Диалект", 2011. – 408 с.

Рецензент – В. О. Величко, д. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.