

АНАЛЬГЕТИЧНА, ЖАРОЗНИЖУЮЧА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ ІЗАМБЕНУ В ЕКСПЕРИМЕНТАХ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

А. Г. Міластная, В. Б. Духницький

Національний університет біоресурсів і природокористування України

У статті наведено результати досліджень анальгетичної, жарознижуючої та протизапальної дії ізамбену в експериментах на лабораторних тваринах та його порівняння з класичними препаратами. Дослідження знеболюючої дії на моделі «оцтовокислих корчів» у білих мишей показали, що за умов вісцерального болю досліджувані препарати проявили виражену анальгетичну активність, але знеболююча дія ізамбену децю поступалась метакаму. На моделі експериментального «ад'ювантного артриту» щурів встановлено, що ізамбен вже на другу добу від початку застосування проявляє незначну протизапальну дію, а до закінчення експерименту суттєво знижує ознаки запалення. Модель «пірогеналової лихоманки» у щурів показала, що і парацетамол, та ізамбен незалежно від шляху введення проявляли жарознижуючий ефект. Виразнішу жарознижуючу дію ізамбен проявляв при оральному застосуванні, і через 2 год температура тіла щурів знижувалась на 0,89 °С, тоді як за підшкірного введення на 0,75 °С.

Ключові слова: ІЗАМБЕН, НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ, ЗАПАЛЕННЯ, БІЛЬ, ЛИХОМАНКА, АД'ЮВАНТНИЙ АРТРИТ, ЛАБОРАТОРНІ ТВАРИНИ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) займають одне з провідних місць у ветеринарній і гуманній медицині та залишаються незамінними засобами фармакотерапії. Систематичний і безконтрольний прийом цих препаратів часто спричинює розвиток важких ускладнень. За частотою та важкістю побічних ефектів НПЗЗ займають одне з провідних місць серед усіх груп лікарських засобів [1, 2]. НПЗЗ-гастропатії [3], нефро- та гепатотоксичність [4] є найбільш небезпечними ускладненнями прийому препаратів цієї групи. Тому пошук шляхів підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії суглобового синдрому, в тому числі, за рахунок впровадження в клінічну практику препаратів з іншими, ніж у класичних НПЗЗ, механізмами протизапальної дії, є актуальною проблемою сучасної клінічної фармакології.

З метою детальнішого дослідження ізамбену, як нестероїдного протизапального засобу, нами було проведено наступні експерименти:

1. Вивчення анальгетичної дії ізамбену на моделі «оцтовокислих корчів» і порівняння її із знеболюючим препаратом метакамом в експерименті на білих мишах;
2. Дослідження антипіретичної дії ізамбену у порівнянні із класичним жарознижуючим препаратом парацетамолом в експерименті на білих щурах;
3. Вивчення на моделі «ад'ювантного артриту» (АА) щурів протизапальної дії ізамбену і порівняння її із «золотим стандартом» протизапальних препаратів — диклофенаком.

Матеріали і методи

Дослідження анальгетичної дії ізамбену. Об'єктом дослідження був розчин ізамбену, а для порівняння — розчин метакаму.

Вивчення анальгетичної активності проводили на моделі «оцтовокислих корчів». Внутрішньочеревне введення 0,75 % розчину оцтової кислоти зумовлює підвищення загальної активності ноцицептивної системи та місцеве вивільнення брадикініну, гістаміну,

серотоніну, простагландинів та лейкотриєнів, що призводить до розвитку мимовільних скорочень черевних м'язів живота — корчів, які супроводжуються витягуванням задніх кінцівок та вигинанням спини. Рівень анальгетичної активності досліджуваних препаратів оцінювали за здатністю зменшувати кількість больових реакцій у мишей за внутрішньочеревного введення 0,75 % розчину оцтової кислоти.

Для досліду відібрали 30 самиць білих мишей масою тіла 20–25 г, які були розподілені на шість груп згідно з представленою в таблиці 1 схемою. Мишей годували повноцінними кормами відповідно до встановлених норм, доступ до води був вільним [6].

Таблиця 1

Схема проведення досліджень анальгетичної дії ізамбену

Група тварин	Спосіб введення препаратів	Застосовувані препарати (за 1 год. до уведення розчину оцтової кислоти)
1	Орально	Контроль: 0,33 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
2		Перший дослід : ізамбен в дозі 1,5 мг/голову в 0,33 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
3		Другий дослід : метакам в дозі 1,0 мг/голову в 0,33 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
4	Підшкірно	Контроль: 0,33 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
5		Перший дослід : ізамбен в дозі 1,5 мг/голову в 0,33 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
6		Другий дослід : метакам в дозі 1,0 мг/голову в 0,33 мл ізотонічного розчину натрію хлориду

Розчин оцтової кислоти вводили через 1 год після введення досліджуваних препаратів. Надалі підраховували кількість больових скорочень (мимовільних скорочень м'язів живота) у тварин впродовж 15 хв після введення 0,75 % розчину оцтової кислоти. Критерієм ефективності вважали пригнічення больової реакції у тварин дослідних груп порівняно із контрольною на 50 % і більше. Розрахунок проводили за формулою:

$$AA = \frac{C_K - C_D}{C_K} * 100\%$$

де:

AA — анальгетична активність у %;

CK — середня кількість корчів у контрольній групі;

CD — середня кількість корчів у дослідній групі [5].

Дослідження жарознижуючої дії ізамбену. У якості об'єкта дослідження було використано розчин препарату Ізамбен, у якості об'єкту порівняння препарат Парацетамол. Досліджувані препарати вводили підшкірно та перорально.

Дослідження проводилось на експериментальній моделі «пірогеналової лихоманки» у 20 білих безпородних щурів масою тіла 150–200 г. Пірогенал вводили внутрішньом'язово у дозі 100 МПД (мінімальних пірогенних доз) на одну тварину. Ізамбен у формі розчину на 0,9 % розчині NaCl вводили внутрішньошлунково (через зонд) та підшкірно на фоні максимального підвищення температури через 2 години після введення пірогеналу. Препарат порівняння (парацетамол) вводили внутрішньошлунково у формі розчину на 0,9 % розчині NaCl. Температуру тіла у тварин вимірювали у прямій кишці через одну та дві години після застосування досліджуваних препаратів за допомогою електротермометра. Жарознижуючу активність оцінювали за здатністю речовин знижувати температуру тіла тварин дослідних груп у порівнянні з контрольною.

Піддослідних тварин розподілили на 4 групи згідно з наведеною у таблиці 2 схемою досліджень. Годівля щурів здійснювалась повноцінними кормами згідно встановлених норм, доступ до води був вільним [4, 6, 7].

Таблиця 2

Схема проведення досліджень антипіретичної дії ізамбену

Група тварин	Спосіб введення препаратів	Застосовувані препарати (через 2 год. після введення пірогеналу)
1	орально	Контроль: 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
2		Дослід 1. Парацетамол в дозі 15 мг/кг м. т. в 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
3		Дослід 2. Ізамбен в дозі 68 мг/кг м. т. в 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду
4	підшкірно	Дослід 3. Ізамбен в дозі 68 мг/кг м. т. в 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду

Вивчення клінічного стану тварин включало оцінку жарознижуючої дії препарату Ізамбен, порівняння її із аналогічним впливом класичного антипіретика парацетамолу та реєстрацію небажаних явищ.

Дослідження протизапальної дії ізамбену. Об'єктом дослідження був розчин ізамбену, для порівняння було використано розчин диклофенаку натрію.

Найбільш інформативною для оцінки протизапальної активності досліджуваних сполук при захворюваннях суглобів є модель ад'ювантного артриту (АА), оскільки вона також відображає імунні механізми патогенезу ревматоїдного артриту. Під час експерименту використовували самців безпородних білих щурів.

Дослідження проведено на 24 нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г, вирощених у віварії Національного університету біоресурсів і природокористування України. Тварин було розподілено на 4 групи по 6 особин у кожній: I — інтактні щури; II — щури з АА без лікування (контроль); III — щури з АА, яким застосовувався ізамбен; IV — щури з АА, які отримували диклофенак. Годівля щурів здійснювалась повноцінними кормами згідно з встановленими нормами, доступ до води був вільним [6].

Хронічне імунне запалення викликали субплантарним введенням в праву задню лапу тварин 0,1 мл повного ад'юванту Фрейнда (Sigma). Запальну реакцію оцінювали у динаміці через кожні дві доби. Враховували симптоми локальної, генералізованої і пізньої реакції організму на індукцію артриту (погіршення загального стану, поліартрит, набряк, зниження маси тіла). Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково через атравматичний зонд за терапевтичною схемою: введення препаратів почали з 8-ї доби після введення ад'юванта і продовжували щоденно до 22-го дня. Оцінювання дії досліджуваних речовин проводили на 10-, 16- і 22-гу добу після індукції запалення. Ізамбен вводили тваринам першої дослідної групи в дозі 68 мг/кг маси тіла на добу у формі розчину на 0,9 % розчині NaCl. Тваринам другої дослідної групи вводили розчин диклофенаку натрію в дозі 6,75 мг/кг маси тіла на добу, приготовленому на 0,9 % розчині NaCl.

Вивчення клінічного стану тварин включало в себе оцінку набрякості лапи, що контролювали з 10-ї доби (початок захворювання) до 22-ї доби. Для оцінювання прогресування хвороби, розміри лапи контролювали кронциркулем.

Результати й обговорення

Дослідження анальгетичної дії: після внутрішньочеревного введення 0,75 % розчину оцтової кислоти у мишей спостерігали занепокоєність, через 2–3 хв після застосування почали з'являтися характерні рухи тварин, а саме: мимовільні скорочення черевних м'язів живота, що чергувались з їх розслабленням, витягуванням задніх кінцівок,

прогинанням спини, тощо. Впродовж наступних 15 хв підраховували кількість таких корчів у кожної тварини. У тварин обох контрольних груп (перша і четверта) спостерігали оцтовокислі корчі (в середньому 38 специфічних рухів за 15 хв), що були зумовлені виникненням вісцерального болю. У тварин дослідних груп при застосуванні метакаму (третья і шоста групи) відзначали виражену анальгетичну дію — кількість корчів зменшилась майже в чотири рази, середня кількість мимовільних скорочень черевних м'язів становила 7,8 у третій групі та 7,6 у шостій, що може свідчити про чіткий анальгетичний ефект цього препарату. Введення ізамбену тваринам другої і п'ятої дослідних груп також давало виражений позитивний ефект, кількість корчів, спричинених внутрішньочеревним введенням розчину оцтової кислоти, зменшилась в середньому втричі і становила 12,8 за орального та 11,6 за підшкірного введення. Аналізуючи одержані результати можна зробити висновок, що залежності між способом введення препарату та проявом його анальгетичної активності не простежувалося, адже середня кількість оцтовокислих корчів у мишей із пероральним та підшкірним введенням суттєво не відрізнялась.

Таким чином, експериментальні дослідження показали, що в умовах оцтовокислих корчів проявляється антиноцицептивна активність досліджуваних анальгетиків (табл. 3). Анальгетичний потенціал ізамбену становив 66,31 % при підшкірному і 68,98 % при пероральному введенні, ефективність метакаму становила — відповідно 79,47 і 79,67 %.

Таблиця 3

Анальгетична активність нестероїдних протизапальних засобів на моделі «оцтовокислі корчі» (n=5)

Група тварин	Кількість корчів	Група тварин	Кількість корчів
оральне введення		підшкірне введення	
1 (контроль)	38,0±2,00	4 (контроль)	37,4±1,68
2 (ізамбен)	12,8±0,64	5 (ізамбен)	11,6±0,88
3 (метакам)	7,8±1,04	6 (метакам)	7,6±0,72

Отже, антиноцицептивну дію представників групи нестероїдних протизапальних препаратів було чітко встановлено. Проведений порівняльний аналіз анальгетичної активності дає можливість стверджувати, що ізамбен в умовах проведеного експерименту хоча й поступається метакаму, але має чіткий позитивний ефект.

Дослідження жарознижуючої дії: на початку досліду у всіх піддослідних щурів вимірювали ректальну температуру за допомогою електричних термометрів. Середнє значення вихідної температури тіла у піддослідних щурів усіх груп становило 37,67±0,03 °С. Після визначення вихідної температури тваринам внутрішньом'язово вводили пірогенал у дозі 100 МПД. Через 2 години після введення пірогеналу було встановлено зростання температури тіла щурів в середньому на 1,2 °С, а її показник становив 38,91±0,34 °С.

У цей період піддослідним щурам застосовували досліджувані препарати у наступному порядку: тваринам першої дослідної групи внутрішньошлунково вводили розчин парацетамолу, другої — розчин ізамбену таким же шляхом. Щурам третьої дослідної групи розчин ізамбену вводили підшкірно. Тваринам контрольної групи внутрішньошлунково вводили ізотонічний розчин натрію хлориду.

Через 1 год після застосування досліджуваних препаратів була встановлена відчутна жарознижуюча дія обох препаратів. Так, у щурів першої дослідної групи температура тіла знижувалась на 1,3 °С і становила 37,58±0,10 °С (p≤0,05), що було менше майже на 0,1 °С навіть від вихідного показника (37,6±0,03 °С). У тварин другої дослідної групи температура тіла знижувалась на 0,81 °С, а її показник становив 38,1±0,18 °С (p≤0,05); третьої — на 0,67 °С і становила 38,24±0,11 °С (p≤0,05). На цей час у тварин контрольної групи температура тіла незначно зростала, і становила 39,0±0,07 °С.

Через 2 год після застосування досліджуваних препаратів зміни температури тіла у піддослідних щурів були менш відчутними. У щурів першої дослідної групи температура тіла не змінювалась і була на рівні показника через годину.

У тварин другої дослідної групи (ізамбен внутрішньошлунково) встановлено подальше незначне (на 0,08 °С) зниження температури тіла, а її показник становив 38,02±0,19 °С (p≤0,05).

Підшкірне введення ізамбену (третя дослідна група) через 2 год забезпечувало зниження температури тіла також на 0,08 °С, а її показник становив 38,16±0,07 °С (p≤0,05). У тварин контрольної групи температура тіла не зазнавала змін і становила 38,92±0,17 °С (табл. 4).

Таблиця 4

Жарознижуюча дія парацетамолу та ізамбену за «пірогеналової лихоманки» у щурів (M±m, n=5)

Умови досліджу	Температура тіла щурів, °С			
	Вихідна	Через 2 год після введення пірогеналу	Через 1 год після застосування досліджуваних препаратів	Через 2 год після застосування досліджуваних препаратів
Контроль	37,6±0,03	38,91±0,34	39,0±0,07	38,92±0,17
Дослід 1 (парацетамол орально)			37,58±0,10*	37,58±0,08*
Дослід 2 (ізамбен орально)			38,1±0,18*	38,02±0,19*
Дослід 3 (ізамбен підшкірно)			38,24±0,11*	38,16±0,07*

Примітка: * — p≤0,05 порівняно з періодом пірогеналової лихоманки

Отже, за «пірогеналової лихоманки» обидва препарати незалежно від шляху введення проявляють відчутний жарознижуючий ефект. Максимальне зниження температури настає вже через 1 год після застосування як парацетамолу, так і ізамбену.

Виразенішу жарознижуючу дію ізамбен проявляв за орального застосування, і через 2 год температура тіла щурів знижувалась на 0,89 °С, тоді як за підшкірного введення на 0,75 °С.

Узагальнюючи отримані результати, можна сказати, що ізамбен порівняно із парацетамолом виявляє меншу жарознижуючу дію, однак його ефективність як антипіретика є доведеною.

Дослідження протизапальної дії: на першому етапі досліджень було встановлено, що АА в нелікованих щурів супроводжується значним погіршенням мікроциркуляторних процесів у ділянці запалення, а саме вираженим набряком кінцівки. Середній показник товщини ураженої кінцівки у контрольній групі склав 14,7±1,36 мм. Лікування тварин ізамбеном, певною мірою, впливало на показник товщини кінцівки, який склав 13,8±0,75 мм вже на 2-й день застосування препарату. Лікування тварин диклофенаком сприяло покращенню стану в ділянці ушкодженого суглоба: зазначений показник — 11,0±0,89 мм, при цьому, був нижчим ніж у щурів, яким застосовували ізамбен хоча і не досягав рівня інтактних тварин (9,5±1,04 мм).

Під час другого вимірювання (16-а доба) в щурів обох дослідних груп показники покращились: у щурів яким застосовували ізамбен товщина кінцівки зменшилась на 3 мм, а у щурів, яким застосовували диклофенак — майже досягла показника інтактних тварин.

Останнє вимірювання показало значне покращення показників у щурів обох дослідних груп: у тварин, яким застосовували ізамбен середня товщина кінцівки склала $11,66 \pm 1,03$ мм, що значно краще за початкові показники, проте так і не досягла рівня інтактних тварин; в групі тварин, яких лікували диклофенаком показник досяг рівня інтактних тварин і склав — $9,96 \pm 0,75$ мм.

На 22 добу після введення ад'юванту Фрейнда тварин було забито в стані легкого ефірного наркозу для проведення лабораторних досліджень, за яких оцінювались показники запалення: кількість лейкоцитів (Г/л) — підраховували на сітці лічильної камери Горяєва; показник ШОЕ (мм/год.) – визначали за методом Панченкова та напівкількісний показник С-реактивного білку досліджували за допомогою Латекс-тесту. Результати дослідження наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Лабораторні показники крові щурів з експериментальним АА ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Групи тварин			
	Інтактні тварини	Нелікований АА	Ізамбен	Диклофенак натрію
Лейкоцити, Г/л	$7,4 \pm 0,03$	$19,6 \pm 0,07^*$	$11,5 \pm 0,12$	$7,1 \pm 0,06$
ШОЕ, мм/г од	$2,8 \pm 0,12$	$15,8 \pm 0,06^*$	$2,7 \pm 0,03$	$3,1 \pm 0,04$
С-реактивний білок, (+/-)	- (негативний)	++ (різко позитивний)	- (негативний)	- (негативний)

Примітка: $P \leq 0,5$ — порівняно до показників в інтактних тварин

Отже, лабораторні показники крові піддослідних тварин, що водночас є маркерами запального процесу показують, що в тварин обох дослідних груп наприкінці експерименту запальний процес відсутній (порівняно із нелікованими тваринами).

Таким чином, проведені дослідження показали, що ізамбен і диклофенак натрію на моделі експериментального артриту проявляють виражену протизапальну активність, однак, ізамбен проявляє менший протизапальний ефект, проте його ефективність є доведеною. Цей факт у поєднанні із низькою токсичністю та відсутністю негативної побічної дії на травний канал дають підставу рекомендувати його до застосування хворим тваринам.

Висновки

1. За умов експериментального моделювання вісцерального болю обидва досліджувані препарати проявили виражену анальгетичну активність.
2. Ізамбен проявляє виражену антиноцицептивну дію, яка дещо поступається дії метакаму.
3. Залежності між ефективністю анальгетичної дії препаратів та шляхом їх введення не встановлено.
4. За «пірогеналової лихоманки» щурів жарознижуючу дію проявляє як парацетамол, так і ізамбен.
5. Парацетамол забезпечує зниження температури тіла у щурів до фізіологічного рівня вже через годину після його застосування.
6. Внутрішнє та підшкірне застосування ізамбену забезпечує адекватну жарознижуючу дію у 100 % дослідних щурів, що дозволяє рекомендувати його призначення як антипіретика разом із засобами етіотропної та патогенетичної терапії.

7. Ізамбен і диклофенак натрію проявляють виражену протизапальну дію за змодельованого ад'ювантного артрити щурів.

8. За морфометричними показниками (товщина ураженої кінцівки) протизапальна дія ізамбену поступається диклофенаку натрію, а за показниками крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивний білок), вона дорівнює диклофенаку натрію.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому нами плануються проведення дослідів щодо застосування ізамбену у дрібних тварин при різноманітних захворюваннях незаразної етіології. Планується впровадження ізамбену у схеми лікування дрібних тварин в якості альтернативного нестероїдного протизапального засобу.

A. G. Milastnaia, V. B. Duhnickiy

ANALGETIC, FEBRIFUGAL AND ANTIINFLAMMATORY ACTION OF IZAMBEN IN EXPERIMENTS ON LABORATORY ANIMALS

S u m m a r y

To the article the results of researches of analgetic, febrifuge and antiinflammatory action of izamben are driven in experiments on laboratory animals. Research of the anaesthetic operating on the model of «acetic spasms» for white mice showed that in the conditions of visceral pain the investigated preparations showed the expressed analgetic activity. On the model of experimental «adjuvant arthritis» rats areset hat zamben already on the second day the beginning of application shows a moderate antiinflammatory action, and as a result of complete experiment substantially reduces the signs of inflammation. The model of «pyrogenal fever» of rats showed, paracetamol, and izamben regardless of method of introduction show a febrifuge effect. More expressed action of izamben shows at oral application, and in 2 hours the temperature of body of rats went down on 0,89 °C, while at hypodermic introduction on 0,75 °C.

A. Г. Миластная, В. Б. Духницкий

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ, ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗАМБЕНА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

А н н о т а ц и я

В статье приведены результаты исследований анальгетического, жаропонижающего и противовоспалительного действия изамбена в экспериментах на лабораторных животных и сравнения его действия с классическими препаратами. Исследование обезболивающего действия на модели «уксуснокислых судорог» у белых мышей показали, что в условиях висцеральной боли исследуемые препараты проявляли выраженную анальгетическую активность. На модели экспериментального «адьювантного артрита» крыс установлено, что изамбен уже на вторые сутки от начала применения проявляет умеренное противовоспалительное действие, а в результате полного эксперимента существенно снижает признаки воспаления. Модель «пирогеноловой лихорадки» крыс показала, что и парацетамол, и изамбен независимо от способа введения проявляют жаропонижающий эффект. Более выраженное действие изамбен проявляет при оральном применении, и через 2 часа температура тела крыс снижалась на 0,89 °C, тогда как при подкожном введении на 0,75 °C.

1. Дейл М. М. Нестероидные противовоспалительные препараты : Пер. с англ. / М. М. Дейл ; Под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена. — М. : Медицина, 1998. — С. 260–268.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 115–153.
3. Бухтіарова Т. А. Порівняння терапевтичної дії амізону та інших нестероїдних протизапальних засобів / Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко, Л. С. Бобкова та ін. // Ліки. — 2004. — № 1–2. — С. 40–43.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : Изд. 2-е / под общ. ред. проф. Р. У. Хабриева. — М., 2005. — С. 695–710.
5. Bhala N. Portal hypertensive enteropathy; an usual cause of gastrointestinal bleeding in cirrhosis: or is it? / N. Bhala, J. N. Plevri // Coll Physicians. — 2006. — P. 208–210.
6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи із ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко та ін. — К., 2002. — 155 с.
7. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract and the oesophagus / D. Bjorkman // Am J Med. — 1998. — P 17–21.
8. Dierkes-Globisch A. Asymptomatic diclofenac-induced acute hepatitis [in German] / A. Dierkes-Globisch, R. Schafer, H. H. Mohr // Dtsch Med Wochenschr. — 2000. — 125:797–800.

Рецензент: кандидат ветеринарних наук Дорошук В. О., Національний університет біоресурсів і природокористування України.

Рецензент: провідний науковий співробітник лабораторії екологічної фізіології та якості продукції, кандидат біологічних наук, с. н. с. Хомин М. М.