

УДК [615.1 + 616.9] + [616.33: 616.348] + 59.085.

Б.М. Галкін, Т.В. Гладкій, Н.А. Кириленко

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна
e-mail: bgalkin@ukr.net, hladky@onu.edu.ua, kiril-ko@ukr.net

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ НА СТАН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ

***Метою** роботи було дослідження можливості комбінованої фармакопрофілактики інфекційних захворювань при використанні антибіотиків у лабораторних тварин шляхом застосування комплексу препаратів, включаючи вітаміни та мінерали. **Методи.** Експеримент виконаний на 16-ти щурах віком 1,5 місяця: 8 – інтактні, 8 – фармакопрофілактика (Байтріл Байєр 10 мг/кг; аскорбінова кислота 2 г/л; розчин глюкози 50 г/л; Чіктонік 1мл/л; Байкокс 3 мл/л) впродовж 24 днів. Для біохімічних досліджень виділяли печінку, слизові оболонки шлунку, тонкої і товстої кишки, у яких визначали показники запалення (активність еластази та кислоти фосфатази), стан неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму), показник мікробного обміненія (активність уреаз). **Результати.** Фармакопрофілактика за схемою у слизових оболонках травного тракту щурів призвела до підвищення маркерів запалення (активності кислоти фосфатази та еластази), розвитку дисбіозу (підвищення активності уреаз на тлі зменшення активності лізоциму). Більш значні зміни зареєстровано у слизовій оболонці товстої кишки. В печінці щурів встановлено збільшення активності еластази, кислоти фосфатази та уреаз поряд зі зниженням активності лізоциму, що вказує на наявність запалення та порушення антитоксичної та антимікробної функцій печінки. **Висновок.** Дослідження показало недостатність використання вітамінно-мінерального комплексу, аскорбінової кислоти та глюкози як захисних компонентів травного тракту від негативної дії антибіотиків. Це диктує необхідність пошуку більш ефективних протекторних засобів, здатних запобігати негативним наслідкам прийому антибіотиків.*

Ключові слова: щури, фармакопрофілактика інфекцій, антибіотики, травний тракт, запалення, дисбіоз.

Сучасні бройлери швидко ростуть і досягають товарного віку у віці 5 тижнів. Антибіотики широко використовуються як кормові добавки для підтримання оптимальної продуктивності, як стимулятори росту та для профілактики захворювань. За статистикою, споживання антибіотиків у тваринництві становило в 2010 році 148 мг/кг для птиці [11].

З іншого боку антибіотики можуть мати як прямий негативний вплив на клітини, так і опосередкований – через пригнічення нормальної мікробіоти,



що спричиняє розвиток дисбіозу, який характеризується порушенням взаємодії імунних систем макроорганізму та його мікробної системи. Баланс кишкової мікробіоти має вирішальне значення для високого рівня продуктивності тварин, особливо в умовах санітарних проблем [10].

Вирощування сільськогосподарських тварин в сучасних умовах неможливе без використання антибіотиків. У ветеринарії як антибактеріальний засіб широко використовується Байтріл Байер (енрофлоксацин). Це сполука з групи фторхінолонів, яка виявляє сильну антибіотичну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, головним чином завдяки пригніченню ферментативної дії бактеріальної гірази та топоізомерази IV. Висока ефективність цього препарату була продемонстрована у лікуванні інфекційних хвороб різних тварин [7].

Як кокцидіостатик використовують 2,5% толтразурил (Байкокс), спектр дії якого охоплює всі внутрішньоклітинні стадії розвитку, за винятком ооцист, для роду *Eimeria* (*E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. necatrix*, *E. mitis*, *E. adenoides*, *E. meleagridis*, *E. anceris*, *E. truncata*) і має сильну антикокцидну дію до всіх видів кокцидіозу у курей, кролів, голубів, телят та ягнят [9].

Найпоширеніші побічні ефекти енрофлоксацину і толтразурилу пов'язані з кістковою, репродуктивною, нервовою, імунною системою та шлунково-кишковим трактом [12]. Тому поряд з антибактеріальними препаратами при вирощуванні сільськогосподарських тварин використовують вітамінно-мінеральні комплекси, які покращують апетит, сприяють стійкості до стресів та інфекційних захворювань, здійснюють позитивний вплив на стан шкірно-волосяного покриву та оперення у птахів [5].

Краще розуміння можливих змін в шлунково-кишковому тракті, пов'язаних із застосуванням антибактеріальних препаратів, не лише сприятиме раціональному використанню антибіотиків у птахівництві, але й допоможе у розробці потенційних профілактичних засобів, таких як пробіотики, пребіотики, органічні кислоти, ефірні олії, ферменти, імуностимулятори [6, 8], для відновлення можливих порушень після їхнього застосування.

Оскільки в літературі є відомості про розвиток запалення і дисбіозу у травному тракті тварин після застосування антибіотиків [1, 2, 4], ми вважали за доцільне перевірити експериментально протизапальну та антидисбіотичну ефективність відомої у птахівництві комбінованої фармакопрофілактики інфекційних захворювань (антибіотики у поєднанні з вітамінно-мінеральним комплексом). Для дослідження обрали щурів тому, що вони є дуже доброю моделлю для експериментальної роботи, а загальний обмін речовин суттєво не відрізняється від такого у птахів.

Метою роботи було дослідження можливості комбінованої фармакопрофілактики інфекційних захворювань при використанні антибіотиків у лабораторних тварин шляхом застосування комплексу препаратів, включаючи вітаміни та мінерали.

Матеріали та методи

Експеримент виконаний у віварії ОНУ імені І. І. Мечникова на 16-ти білих лабораторних щурах 1,5 місячного віку масою 60–85 г. Тварин утри-



мували в стандартних умовах світлового режиму і харчовому раціоні віварію університету. Щури були випадковим чином розділені на 2 групи: 1-а група: інтактні тварини ($n = 8$); 2-а група: курс комбінованої фармакопрофілактики ($n = 8$).

Фармакопрофілактику інфекційних хвороб тваринам 2-ої групи проводили впродовж 24 днів по схемі, що використовують в птахівництві [5]:

- 7 діб Байтріл Байер (енрофлоксацин, ТОВ «Вауег», Німеччина) 10 мг/кг;
- 6 діб аскорбінова кислота (ТОВ «Укрветбіофарм», Україна) 2 г/л і розчин глюкози (ПАТ «Фармак», Україна) 50 г/л питної води;
- 5 діб Чіктонік (вітамінно-мінеральний препарат; ТОВ «Інвеса», Іспанія) 1мл/л питної води;
- 6 діб Байкокс 2,5% (кокцидіостатик ТОВ «Вауег», Німеччина) 3 мл/л питної води.

Утримання та виведення тварин з експерименту здійснювалося у відповідності до положень, встановлених Директивою Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU) [Hartung, 2010] та наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 [Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах].

Тварин виводили з експерименту на 35 добу, тобто через 10 днів після закінчення фармакопрофілактики, шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Для досліджень виділяли печінку, слизові оболонки шлунку, тонкої і товстої кишки, у яких проводили визначення активності лізоциму (відбиває стан неспецифічного антимікробного захисту), активності уреазы (показник мікробного обсіменіння), а також визначали показники запалення – активність еластази та кислотої фосфатази [3]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t -критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 представлені результати визначення у слизовій оболонці шлунку тварин, що отримували фармакопрофілактику по схемі, маркерів запалення, мікробного обсіменіння та показника антимікробного захисту. Введення комплексу вищезгаданих препаратів сприяло зростанню активності еластази на 63,6% ($p < 0,001$) та активності кислотої фосфатази – на 26,9% ($p < 0,05$). Ступінь еластазної активності відображає інтенсивність запалення та деструктивних змін в слизовій оболонці. Кислота фосфатаза – лізосомальний фермент, який при запальному процесі і руйнуванні лізосом, вивільняється та пошкоджує клітину. Збільшення активності кислотої фосфатази розглядається як неспецифічна ознака запалення, що свідчить про ураження даного органу. Отримані результати говорять про активацію запальних процесів у слизовій оболонці шлунку щурів після перорального застосування енрофлоксацину, аскорбінової кислоти, глюкози, вітамінно-мінерального препарату, кокцидіостатику (табл. 1).

Крім того, у слизовій оболонці шлунку експериментальних тварин встановлено зменшення активності лізоциму на 41,6% ($p < 0,005$). Це вказує на зниження рівня неспецифічного антимікробного захисту слизової обо-



лонки шлунку після проведеного дослідження і може стати причиною розмноження умовно-патогенних бактерій. Збільшення активності уреазу на 58,1% ($p < 0,05$) у слизовій оболонці шлунку щурів, які отримували комбіновану фармакопрофілактику, підтвердило посилену контамінацію умовно-патогенною мікробіотою (табл. 1).

Таблиця 1

Показники запалення та дисбіозу у слизовій оболонці шлунку щурів після комбінованої фармакопрофілактики ($M \pm m$)

Table 1

Indicators of inflammation and dysbiosis in the gastric mucosa of rats after combined pharmacoprophylaxis ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	Інтактна	Комбінована фармакопрофілактика
Активність еластази, мккат/кг	89,87 ± 5,34	174,03 ± 11,76 $p < 0,001$
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	40,47 ± 1,83	51,37 ± 4,48 $p < 0,05$
Активність уреазу, мккат/кг	0,555 ± 0,071	0,872 ± 0,052 $p < 0,05$
Активність лізоциму, од/г	0,012 ± 0,001	0,007 ± 0,001 $p < 0,005$

Примітка: p – достовірність по відношенню до показників інтактної групи.
Note: p – the reliability of the discrepancy of indicators compared to the intact group.

За результатами визначення показників у слизовій оболонці тонкої кишки щурів, що наведено у таблиці 2, зареєстровано збільшення активності еластази на 85,7% ($p < 0,001$) у щурят, яким проводили фармакопрофілактику. Спостерігалось також достовірне збільшення другого маркера запалення – кислої фосфатази, активність якої зросла на 54,8% ($p < 0,002$), що поряд з активацією еластази свідчить про наявність запалення в слизовій оболонці тонкої кишки щурят після застосування комбінованої фармакопрофілактики.

Активність лізоциму у слизовій оболонці тонкої кишки щурят 2-ої групи знизилася на 61,1% ($p < 0,005$), що вказує на суттєве зниження неспецифічного антимікробного захисту у цьому біотопі під впливом препаратів (табл. 2). Наслідком чого було підвищення активності уреазу на 69,0% (табл. 2, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про посилення мікробного обсіменіння слизової оболонки тонкої кишки тварин після проведення комбінованої фармакопрофілактики, а саме застосування енрофлораксину, аскорбінової кислоти, глюкози, вітамінно-мінерального препарату, кокцидіостатику.

В гомогенатах слизової оболонки товстої кишки щурят після застосування комбінованої фармакопрофілактики (табл. 3) спостерігали збільшення протеолітичної активності еластази у 2,9 рази ($p < 0,001$) та активності кислої



Таблиця 2

Показники запалення та дисбіозу у слизовій оболонці тонкої кишки щурів після комбінованої фармакопрофілактики (M ± m)

Table 2

Indicators of inflammation and dysbiosis in the mucous membrane of the small intestine of rats after combined pharmacoprophylaxis (M ± m)

Показники	Групи тварин	
	Інтактна	Комбінована фармакопрофілактика
Активність еластази, мккат/кг	899,82 ± 93,20	1670, 80 ± 136,50 p < 0,001
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	28,30 ± 2,33	43,80 ± 3,50 p < 0,002
Активність уреазу, мккат/кг	0,100 ± 0,012	0,169 ± 0,017 p < 0,05
Активність лізоциму, од/г	0,198 ± 0,032	0,077 ± 0,013 p < 0,005

Примітка: p – достовірність по відношенню до показників інтактної групи.
Note: p – the reliability of the discrepancy of indicators compared to the intact group.

фосфатази – на 43,4% (p < 0,005). Активність уреазу у слизовій оболонці товстої кишки експериментальної групи тварин збільшилася на 60,9% (табл. 3, p < 0,001) щодо значень інтактних тварин. Це може бути наслідком суттєвого зниження активності лізоциму у щурят після введення препаратів комплексу. Показник антимікробного захисту знизився у 5,8 разів відносно значень у інтактній групі тварин (p < 0,001).

Результати визначення біохімічних маркерів у печінці щурів після застосування комбінованої фармакопрофілактики наведені у таблиці 4. Як видно з даних цієї таблиці, у щурят, які отримували комплекс антибіотиків, вітамінів та мінералів, був достовірно підвищений рівень обох маркерів запалення. Так, в печінці зросла активність еластази – на 21,6% (p < 0,02), а активність кислої фосфатази перевищувала показник у інтактних тварин на 24,5% (p < 0,001), що вказує на ушкодження та руйнування гепатоцитів тварин на тлі застосування комбінованої схеми фармакопрофілактики. Збільшення активності уреазу у 2,1 рази (p < 0,001) у печінці щурів після застосування комбінованої фармакопрофілактики свідчить про порушення антитоксичної функції печінки. Поряд із розвитком запальних і токсичних процесів у печінці щурів використання фармакопрофілактики індукувало зниження неспецифічного антимікробного захисту, про що говорить падіння активності лізоциму на 51,7% (p < 0,001) у печінці тварин після прийому препаратів комплексу.

Таким чином, в результаті проведення біохімічних досліджень печінки та слизових оболонок шлунково-кишкового тракту було встановлено, що пероральне введення комбінованої схеми фармакопрофілактики (енрофлокса-



Таблиця 3

Показники запалення та дисбіозу у слизовій оболонці товстої кишки щурів після комбінованої фармакопрофілактики (M ± m)

Table 3

Indicators of inflammation and dysbiosis in the mucous membrane of the large intestine of rats after combined pharmacoprophylaxis (M ± m)

Показники	Групи тварин	
	Інтактна	Комбінована фармакопрофілактика
Активність еластази, нкат/кг	185,27 ± 13,40	531,27 ± 32,89 p < 0,001
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	33,76 ± 4,34	48,40 ± 0,90 p < 0,005
Активність уреазі, мккат/кг	1,53 ± 0,13	3,91 ± 0,23 p < 0,001
Активність лізоциму, од/г	0,052 ± 0,008	0,009 ± 0,001 p < 0,001

Примітка: p – достовірність розбіжності показників порівняно з інтактною групою.
Note: p – the reliability of the discrepancy of indicators compared to the intact group.

Таблиця 4

Показники запалення та токсикозу у печінці щурів після комбінованої фармакопрофілактики (M ± m)

Table 4

Indicators of inflammation and toxicosis in the liver of rats after combined pharmacoprophylaxis (M ± m)

Показники	Групи тварин	
	Інтактна	Комбінована фармакопрофілактика
Активність еластази, мккат/кг	363,20 ± 26,02	441,53 ± 19,17 p < 0,02
Активність кислої фосфатази, мккат/кг	170,58 ± 7,66	212,40 ± 7,78 p < 0,001
Активність уреазі, мккат/кг	0,158 ± 0,013	0,332 ± 0,024 p < 0,001
Активність лізоциму, од/г	0,060 ± 0,003	0,029 ± 0,001 p < 0,001

Примітка. p – достовірність розбіжності показників порівняно з інтактною групою.
Note: p – the reliability of the discrepancy of indicators compared to the intact group.



цин, аскорбінова кислота, глюкоза, комплексний вітамінно-мінеральний препарат, кокцидіостатик) провокує цілий ряд порушень у шлунково-кишковому тракті дослідних тварин – руйнування клітинних мембран, розвиток запалення і дисбіозу, що відбувається внаслідок зниження антимікробного захисту.

Виявлені порушення в шлунково-кишковому тракті тварин, які отримували антибіотики в поєднанні з вітамінами і мікроелементами, не можуть вплинути на здатність слизових оболонок травного тракту повноцінно здійснювати перетравлення, гідроліз і всмоктування нутрієнтів. Отримані результати показали недостатність використання вітамінно-мінерального комплексу, аскорбінової кислоти та глюкози як захисних компонентів шлунково-кишкового тракту від негативної дії антибіотиків. Тому, результати нашого дослідження диктують необхідність пошуку більш ефективних протекторних засобів, здатних запобігати негативним наслідкам прийому антибіотиків: розладам у травному тракті та порушенню функції печінки.

Введення комбінованої фармакопрофілактики молодим щурам призвело до підвищення маркерів запалення у слизових оболонках травного тракту: активності кислої фосфатази – на 26,9–54,8%, еластази – на 63,6–186,8%. Більш значні зміни зареєстровано у слизовій оболонці товстої кишки.

Пероральне застосування енрофлоксацину, аскорбінової кислоти, глюкози, вітамінно-мінерального препарату, кокцидіостатику викликало у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту щурів підвищення активності уреазу у середньому на 62,7% на тлі зменшення активності лізоциму на 41,6–82,7% (особливо в слизовій оболонці товстої кишки), що говорить про розвиток дисбіозу.

В печінці щурів проведення комплексної фармакопрофілактики інфекцій сприяло збільшенню активності еластази на 21,6%, кислої фосфатази – на 24,5% та уреазу – на 110,1% поряд зі зниженням активності лізоциму на 51,7%, що вказує на наявність запалення та порушення антитоксичної та антимікробної функцій печінки.

B.M. Galkin, T.V. Hladkii, N.A. Kyrylenko

Odesa I.I. Mechnikov National University,
2, Dvoryanska Str., Odesa, 65082, Ukraine
e-mail: bgalkin@ukr.net, hladky@onu.edu.ua, kiril-ko@ukr.net

INFLUENCE OF COMBINED PHARMACOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES ON THE CONDITION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT OF LABORATORY RATS

Summary

*The aim of the work was studying the possibility of combined pharmacoprophylaxis of infectious diseases during the use of antibiotics in laboratory animals by applying a complex of medicines, including vitamins and minerals. **Methods.** The experiment was performed on 16 rats aged 1.5 months: 8 – intact, 8 – pharmacoprophylaxis (Baytril Bayer 10 mg/kg; ascorbic acid 2 g/l; glucose solution*



50 g/l; Chiktonic 1 ml/l; Baycox 3 ml/l) within 24 days. For biochemical studies, the liver, mucous membranes of the stomach, small and large intestine were isolated, in which indicators of inflammation (activity of elastase and acid phosphatase), the state of non-specific antimicrobial protection (activity of lysozyme), indicator of microbial insemination (activity of urease) were determined. **Results.** Pharmacoprophylaxis according to the scheme in the mucous membranes of the digestive tract of rats led to an increase in markers of inflammation (activity of acid phosphatase and elastase), development of dysbiosis (increase in urease activity against the background of decrease in lysozyme activity). More significant changes were registered in the mucous membrane of the large intestine. In the liver of rats, an increase in the activity of elastase, acid phosphatase and urease was established along with decrease in the activity of lysozyme, which indicates the presence of inflammation and a violation of the antitoxic and antimicrobial functions of the liver. **Conclusion.** The study showed the insufficiency of the use of vitamin-mineral complex, ascorbic acid and glucose as protective components of the digestive tract against the negative effects of antibiotics. This dictates the need to find more effective protective agents, capable of preventing the negative effects of antibiotics.

Key words: rats, pharmacoprevention of infections, antibiotics, digestive tract, inflammation, dysbiosis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Голота Ю.В.* Біохімічні показники стану кишкового бар'єру у віддалені терміни після введення цефтриаксону : автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 03.00.04 «Біохімія». – Київ, 2017. – 22 с.
2. *Левицкий А.П., Макаренко О.А., Майкова А.В., Коломийчук Т.В., Павличенко О.Д.* Активность лизоцима в печени и дисбиоз толстой кишки после экспериментальной антибиотикотерапии // ScienceRise: Biological Science. – 2017. – № 5(8). – С. 7–11.
3. *Макаренко О.А., Хромагіна Л.М., Ходаков І.В., Майкова Г.В., Мудрик Л.М., Кіка В.В., Могилевська Т.В.* Методи дослідження стану кишечнику та кісток у лабораторних щурів. Довідник. – Одеса: видавець С.Л. Назарчук, 2022. – 81 с.
4. *Павличенко О.Д., Макаренко О.А., Хромагіна Л.Н., Голованова А.И.* Воспалительные осложнения в желудочно-кишечном тракте после экспериментальной антибиотикотерапии // Биохимия и молекулярная биология. – 2019. – № 3. – С.225–229.
5. *Проваторов П.В.* Норми годівлі, раціони і поживність кормів для різних видів сільськогосподарських тварин. К.: Університетська книга, 2019. 490 с.
6. *Abd El-Hack M.E., El-Saadony M.T., Salem H.M., El-Tahan A.M., Soliman M.M., Youssef G.B.A., Taha A.E., Soliman S.M., Ahmed A.E., El-Kott A.F., Al Syaad K.M., Swelum A.A.* Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production // Poult Sci. – 2022. – Apr;101(4). – P. 1–20. doi: 10.1016/j.psj.2022.101696.
7. *Grabowski Ł., Gaffke L., Pierzynowska K., Cyske Z., Choszcz M., Węgrzyn G., Węgrzyn A.* Enrofloxacin-The Ruthless Killer of Eukaryotic Cells or the



- Last Hope in the Fight against Bacterial Infections? // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Mar 26;23(7). – P. 1–22. doi: 10.3390/ijms23073648.
8. He Y., Liu X., Dong Y., Lei J., Ito K., Zhang B. Enterococcus faecium PNC01 isolated from the intestinal mucosa of chicken as an alternative for antibiotics to reduce feed conversion rate in broiler chickens // *Microb Cell Fact.* – 2021. – Jun. – P. 1–14. doi: 10.1186/s12934-021-01609-z.
 9. Kandeel M. Efficacy of amprolium and toltrazuril in chicken with subclinical infection of cecal coccidiosis // *Indian J Pharmacol.* – 2011. – Nov; 43(6). – P. 741–743. doi: 10.4103/0253-7613.89845.
 10. Kers J. G., Velkers F. C., Fischer E. A. J., Hermes G. D. A., Stegeman J. A., Smidt H. Host and Environmental Factors Affecting the Intestinal Microbiota in Chickens // *Front Microbiol.* – 2018. – Feb. – P. 1–14. doi: 10.3389/fmicb.2018.00235.
 11. Laxminarayan R., Van Boeckel T., Frost I., Kariuki S., Khan E.A., Limmathurotsakul D., Larsson D.G.J., Levy-Hara G., Mendelson M., Outtersson K., Peacock S.J., Zhu Y.G. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Apr, 20(4). – P. 1–10. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30003-7.
 12. Troughon T., Lefebvre A.A. Review of Enrofloxacin for Veterinary Use // *Open J. Vet. Med.* – 2016. – 6. – P. 40–58. doi: 10.4236/ojvm.2016.62006.

REFERENCES

1. Holota YuV. Biochemical indicators of the state of the intestinal barrier in the long term after ceftriaxone administration: avtoref. dys. ... kand. biol. science: spets. 03.00.04 «Biochemistry», Kyiv, 2017:22. (in Ukrainian)
2. Levytskyi AP, Makarenko OA, Maikova AV, Kolomyichuk TV, Pavlychenko OD. Liver lysozyme activity and colonic dysbiosis after experimental antibiotic therapy. *ScienceRise: Biological Science.* 2017; № 5(8): 7-11. (in Russian)
3. Makarenko OA, Khromahina LM, Khodakov IV, Maikova HV, Mudryk LM, Kika VV, Mogilevska TV. Methods of studying the condition of the intestines and bones in laboratory rats. Odesa Publisher S.L. Nazarchuk. 2022:81. (in Ukrainian)
4. Pavlychenko OD, Makarenko OA, Khromahyna LN, Holovanova AI Inflammatory complications in the gastrointestinal tract field of experimental antibiotic therapy. *Biochemistry and molecular biology.* 2019; № 3: 225-229. (in Russian)
5. Provatorov PV. Norms of age, rations and nutrition of fodder for different types of farm animals. Kyiv: University book, 2019:490. (in Ukrainian)
6. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Salem HM, El-Tahan AM, Soliman MM, Youssef GBA, Taha AE, Soliman SM, Ahmed AE, El-Kott AF, Al Syaad KM, Swelum AA. Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production. *Poult Sci.* 2022; Apr;101(4): 1-20. doi: 10.1016/j.psj.2022.101696.
7. Grabowski Ł, Gaffke L, Pierzynowska K, Cyske Z, Choszcz M, Węgrzyn G, Węgrzyn A. Enrofloxacin-The Ruthless Killer of Eukaryotic Cells or the



- Last Hope in the Fight against Bacterial Infections? *Int J Mol Sci.* 2022; Mar 26;23(7): 1-22. doi: 10.3390/ijms23073648.
8. He Y, Liu X, Dong Y, Lei J, Ito K, Zhang B. *Enterococcus faecium* PNC01 isolated from the intestinal mucosa of chicken as an alternative for antibiotics to reduce feed conversion rate in broiler chickens. *Microb Cell Fact.* 2021; Jun: 1-14. doi: 10.1186/s12934-021-01609-z.
 9. Kandeel M. Efficacy of amprolium and toltrazuril in chicken with subclinical infection of cecal coccidiosis. *Indian J Pharmacol.* 2011; Nov;43(6): 741-743. doi: 10.4103/0253-7613.89845.
 10. Kers JG, Velkers FC, Fischer EAJ, Hermes GDA, Stegeman JA, Smidt H. Host and Environmental Factors Affecting the Intestinal Microbiota in Chickens. *Front Microbiol.* 2018; Feb: 1-14. doi: 10.3389/fmicb.2018.00235.
 11. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, Larsson DGJ, Levy-Hara G, Mendelson M, Outtersson K, Peacock SJ, Zhu YG. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis.* 2020; Apr;20(4): P. 1-10. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30003-7.
 12. Troughon T, Lefebvere A. A Review of Enrofloxacin for Veterinary Use. *Open J. Vet. Med.* 2016; 6: P. 40-58. doi: 10.4236/ojvm.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2023 р.

