

ФАРМАКОЛОГІЯ І ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 619:615.372:636.5

Токсикологічна характеристика пробіотичного препарату Біосевен

Дюба А.В., Лясота В.П. 

Білоцерківський національний аграрний університет

 Кореспондентний автор Лясота В.П. (lyasota777@gmail.com; (098-334-63-91)



Дюба А.В., Лясота В.П. Токсикологічна характеристика пробіотичного препарату Біосевен. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2023. № 1. С. 102–112.

Dyuba A., Lyasota V. Toxicological characteristics of the probiotic drug Bioseven. *Nauk. visn. vet. med.*, 2023. № 1. PP. 102–112.

Рукопис отримано: 12.04.2023 р.

Прийнято: 26.04.2023 р.

Затверджено до друку: 25.05.2023 р.

Doi: 10.33245/2310-4902-2023-180-1-102-112

Продовольча безпека України обумовлена виробництвом достатньої кількості якісних, екологічно нешкідливих, повноцінних продуктів харчування тваринного походження. У технологічному процесі за вирощування сільськогосподарських тварин, особливо птахопоголів'я, в більшості країн світу, зокрема в Україні, широко застосування набули бактеріальні препарати на основі живих мікробних культур – пре- та пробіотики.

Метою роботи було провести токсикологічну характеристику пробіотичного препарату Біосевен. Для отримання наукової інформації використовували наступні методи спостереження: біологічні, гематологічні дослідження, статистичні. Дослідження проводили на білих щурах лінії *Wistar* обох статей. В експериментах використано здорових тварин з відповідною масою тіла. Коливання маси тіла у групах не перевищували $\pm 10,0$ %. Тварин утримували групами в клітках із дотриманням санітарно-гігієнічних вимог.

Установлено, що за введення Біосевену білим щурам в дозах 1000; 2500 та 5000 мг/кг всі тварини залишалися живими та клінічно здоровими: поведінка тварин була типовою для цього виду гризунів. Активність, грумінг, частота дихання, споживання корму і води в усіх групах суттєво не відрізнялись та були в межах фізіологічних норм, прояви інтоксикації не були зареєстровані. За умов внутрішньошлункового введення препарату Біосевен LD_{50} для білих щурів становить більше 5000 мг/кг маси тіла. Застосування препарату у вказаних вище дозах упродовж 30-ти діб призводить до уражень нирок і печінки у тварин третьої дослідної групи (10-кратна доза). У разі застосування препарату Біосевен тваринам двох дослідних груп вірогідних змін морфологічних та біохімічних показників крові порівняно з контролем не відмічено. Рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (СЗЕ) між дослідними тваринами не змінювався.

Отже, токсикологічна характеристика пробіотичного препарату Біосевен вказує на відсутність супресорної дії пробіотики на метаболічні процеси організму лабораторних тварин.

Ключові слова: пробіотик, токсикологічна характеристика, супресорна дія, біохімічні показники, екологічно нешкідливі повноцінні продукти харчування тваринного походження, продовольча безпека, споживач.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Стрімкий розвиток тваринництва та птахівництва потребує підвищення вимог до безпечності та якості продукції. Це стосується практично усіх видів сільськогосподарських тварин та птиці, особливо за отримання м'ясної продукції [1, 2].

За останнє десятиріччя дослідженнями багатьох вчених показано, що досить важливе значення має фундаментальне пізнання умов взаємодії макроорганізму із мікрофлорою, що населяє біотопи, та створення і впровадження у практику біопрепаратів із живих чи ліофілізованих мікробних культур – пробіотиків [4, 9].

У технологічному процесі за вирощування сільськогосподарських тварин, особливо птахопоголів'я в більшості країн світу, зокрема в Україні, широкого застосування набули бактеріальні препарати на основі живих мікробних культур – пробіотики [9].

Мікроорганізми, що входять до складу пробіотиків (*Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Saccharomyces*) та інші є представниками нормальної мікрофлори травного каналу; мають високі антагоністичні властивості щодо умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, навіть такої, що нечутлива до багатьох антибіотиків; мають здатність активізувати макрофаги, тобто впливати на інтенсивність фагоцитозу; характеризуються властивістю підсилювати індукцію інтерферону, тобто впливати на підвищення чинників природної резистентності тварин; справляти вплив на регуляцію обміну речовин в організмі тварин, вітамінного балансу, кишкового травлення; мають здатність до продукування біологічно активних речовин [23].

На сьогодні досить актуальними є проведення досліджень в галузі бактеріотерапії та профілактики різних патологічних станів у тварин і птиці, пов'язаних з порушеннями складу нормальної мікрофлори травного каналу [24].

Нормальна мікрофлора має важливе значення у захисті організму від патогенних мікробів, дії токсичних речовин. Встановлено, що нормальна мікрофлора безпосередньо впливає на формування природної резистентності організму, регулювання процесів метаболізму, вітамінного і мінерального балансу, кишкового травлення, стимулювання імуногенезу. Зміна співвідношення кількісного і якісного складу біоценозу травного каналу в бік переваги умовно-патогенної та патогенної мікрофлори спричиняє порушення метаболізму, гомеостазу організму та призводить до порушення нормального фізіологічного стану тварин. Доведено, що найбільш екологічно чисті, нешкідливі, високоефективні засоби корекції мікробіоценозу представляють біопрепарати, виготовлені на основі лактобактерій, кишкових паличок, котрі є природними антагоністами умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів [25].

Із 1 січня 2006 року у Європейському Союзі введено заборону на використання антибіотиків – стимуляторів росту [22]. В Україні також введені значні обмеження щодо використання антимікробних препаратів у кормах, а також вмісту антибіотиків у продуктах тваринного походження. Зокрема, згідно зі ст. 14 Закону України «Про ветеринарну медицину»,

забороняється використання, з метою прискорення росту і підвищення продуктивності тварин, біологічних стимуляторів, антибіотиків, гормональних та інших препаратів. Такі препарати можуть бути застосовані винятково з лікувальною метою [2].

Негативний вплив на організм тварин і птиці мають також продукти метаболізму антибіотиків, інші ветеринарні препарати, мікроорганізми, токсини, отрути, солі важких металів тощо, котрі надходять з ліками та кормами. На ринку ветеринарних препаратів антибіотики витісняються безпечними та корисними пробіотиками [26].

Пробіотичні препарати містять штами мікроорганізмів-симбіотів, спеціально підібраних за специфічними бактеріостатичними і ензиматичними властивостями. Завдяки цьому вони здатні створювати бактеріальну рівновагу під час заселення травного тракту та запобігати розвитку шкідливої мікрофлори [28, 29, 32, 33].

Отже, пробіотики є натуральними, екологічно безпечними препаратами, які містять спеціально підібрані штами мікроорганізмів нормофлори травного тракту та здатні забезпечувати бактеріальну рівновагу під час колонізації шлунково-кишкового тракту, запобігати розвитку шкідливої мікрофлори, сприяти покращенню метаболічних процесів в організмі тварин, птиці та забезпечувати координацію адаптаційних механізмів, спрямованих на усунення чи обмеження дії на організм зовнішніх та внутрішніх чинників.

Основні переваги пробіотиків над хіміотерапевтичними препаратами і антибіотиками полягають у тому, що вони нешкідливі для організму тварин та є екологічно чистими. У зв'язку з великою увагою до пробіотиків як екологічно безпечних препаратів, нині спостерігається активізація вивчення біологічних властивостей і селекції штамів бактерій, найбільш перспективних у пробіотичному значенні. Таким є напрям з відбору штамів, видоспецифічних для кишкового біоценозу конкретного виду тварин, які мають високу колонізацію й антагоністичну властивість [13].

Отже, розробка наукових основ створення нових пробіотичних препаратів дала поштовх до їх удосконалення та продовження досліджень у цьому напрямку [30].

Метою дослідження було провести токсикологічну характеристику пробіотичного препарату Біосевен.

Завдання дослідження. 1. Установити токсичність препарату Біосевен на лабораторних тваринах за одноразового введення (гостра токсичність). 2. Дослідити токсичність Біосевену

на лабораторних тваринах за довготривалого введення (підгостра токсичність).

Матеріал і методи дослідження. Науково-дослідну роботу виконано впродовж 2021–2022 рр. на кафедрі ветеринарно-санітарної експертизи, гігієни продукції тваринництва та патанатомії імені Й. С. Загаєвського БНАУ. Токсикологічну характеристику пробіотичного препарату Біосевен (вивчення підгострої та гострої токсичності) проводили в умовах Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (лабораторія фармакології і токсикології), м. Львів, виробник препарату ПП “БТУ-ЦЕНТР” м. Ладижин Вінницька область.

Науково-дослідну роботу проводили згідно з Державною ініціативною тематикою: «Розробка експресних та оптимізованих методик контролювання безпечності та якості харчових продуктів» (Державний реєстраційний номер 0121U114170, дата реєстрації від 04.12.2021 р.).

Біосевен – пробіотична кормова добавка, яка являє собою порошкоподібний препарат білого кольору із вмістом 5–7 % масової частки вологи. Пробіотик містить ліофілізовану культуру молочно-кислих бактерій у кількості 10^6 – 10^9 КУО/г, адсорбованих на цеоліт, який належить до класу силікатів каркасної будови і є природним лікарським засобом, що сприяє катіонно-обмінним і адсорбційним процесам в організмі тварин. У складі препарату містяться наступні види мікроорганізмів (в 1 кг препарату): *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*. Допоміжна речовина: сироватка молочна суха – до 1 кг. Пробіотик випускають у лікарській формі – порошок. Завдяки комбінованій дії всіх складових пробіотичної добавки створюються сприятливі умови для травлення.

Вивчення токсичності препарату Біосевен в гострому досліді (одноразове введення, тривалістю до 24 год) та підгострому (довготривале введення, тривалістю до 30 діб).

Доклінічні дослідження проводили на білих щурах загальноприйнятими методами [3, 6, 7, 8].

Дослідження проводили на білих щурах лінії Wistar обох статей. В експериментах використано здорових тварин з відповідною масою тіла. Коливання маси тіла у відповідних групах не перевищували ± 10 %. Тварин утримували групами в клітках не більше 6 особин в кожній для забезпечення можливості візуального огляду кожної тварини.

Для дослідження використали тварин, які пройшли карантин впродовж 5-ти діб, всі тварини залишились клінічно здоровими. Тварин утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії за температури 19–22 °С, вологості не більше 50 %, за природного світлового режиму “день–ніч” у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні.

Усі процедури з тваринами виконували відповідно до міжнародних правил і норм (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/ЕЕС).

Параметри гострої токсичності препарату Біосевен досліджували на білих щурах обох статей, віком 2–3 місяці, масою 180–200 г. Препарат вводили внутрішньошлунково, одноразово, попередньо розчинивши у воді.

Для встановлення токсичності препарату Біосевен для білих щурів було взято дози: 1000 (терапевтична доза), 2500 (5-кратна доза) та 5000 мг/кг (10-кратна доза) маси тіла тварини. На кожну дозу було використано по 6 лабораторних тварин. Дозу 5000 мг/кг маси тіла тварини було введено у подвійній кількості. Пробіотики належать до малотоксичних біологічно активних речовин, тому не ставили за мету ще в разі збільшувати багатократну дозу [6, 7].

Після введення препарату, спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 60 діб, враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та прояв інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Підгостру токсичність вивчали на 24 білих щурах масою 180–200 г. З цією метою за принципом аналогів було сформовано контрольну та три дослідні групи тварин, по 6 щурів у кожній. Тваринам контрольної групи вводили звичайну воду. Тваринам I дослідної групи вводили Біосевен у терапевтичній дозі – 300 мг/кг маси тіла, тваринам II дослідної групи – п'ятикратну терапевтичну дозу – 1500 мг/кг маси тіла, і тваринам III дослідної групи – десятикратну – 3000 мг/кг. У підгострому досліді Біосевен вводили щурам протягом 30 діб. На наступну добу після закінчення введення препарату лабораторним тваринам провели евтаназію, відбирали проби крові, проводили гематологічні і біохімічні дослідження за загальноновизнаними методиками, розтинали і досліджували стан внутрішніх органів, визначали їх масу, порівняли з контрольною групою. Тварин зважували на початку і наприкінці досліді, враховували коефіцієнти маси внутрішніх органів [6–8].

Для гематологічних досліджень використовували кров стабілізовану ЕДТА, для біохімічних досліджень – сироватку крові. В стабілізованій крові визначали: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокрит, кількість лейкоцитів, МСН, МСV, МСНС – за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18. У сироватці крові визначали: загальний білок за допомогою рефрактометра РФ-22, активність ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛДГ), вміст загального білірубину, креатиніну, сечовини, загального холестеролу за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Huma Lyzer 3000 з використанням стандартних наборів фірми Huma, а також ендогенну інтоксикацію організму білих щурів (сорбційна здатність еритроцитів) [6, 7, 34].

Методи статистичної обробки експериментального матеріалу.

Результати досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Microsoft Exel for Windows 2010; отримані дані оброблені статистично за допомогою методу Фішера-Стюдента з урахуванням середньоарифметичних величин і їх статистичних похибок, а також визначенням вірогідної різниці показників, які порівнювали. Для кожного досліджуваного показника визначали середнє арифметичне (М) і стандартну похибку середнього арифметичного (m). Вірогідними вважали відмінності з рівнем значимості більше 95 % ($p < 0,05$), керуючись матеріалами <https://www.statskingdom.com/>.

Результати досліджень.

Результати встановлення параметрів гострої токсичності препарату Біосевен.

Визначення LD_{50} біосевен на лабораторних тваринах. Проведено доклінічні випробування розробленого пробіотику з визначення гострої токсичності, виявлення нешкідливої дії препарату за одноразового введення в організм тварин і встановлення максимально толерантних, а також середньотоксичних і смертельних доз препарату. Вивчення морфологічних показників периферичної крові тварин за впливу препарату.

Дози препарату для заключного етапу підбирали з умовою, щоб найнижча доза не спричинювала загибелі дослідних щурів, а найвища

– 100 % загибель. Поміж ними було не менше 4-х проміжних доз, що призводили б до загибелі більше і менше 50 % щурів. Результати досліджень викладені в таблиці 1.

В результаті досліджень встановлено, що після введення Біосевену білим щурам в дозах 1000; 2500; 5000 мг/кг всі тварини залишалися живими та клінічно здоровими. Поведінка тварин була типовою для цього виду гризунів: активність, грумінг, частота дихання, споживання корму і води в усіх групах суттєво не відрізнялись та були в межах норми, проявів інтоксикації не зареєстровано.

Отже, LD_{50} пробіотики Біосевен є більшою за 5000 мг/кг. Пробіотики належать до малотоксичних біологічно активних речовин, тому не ставили за мету ще в рази збільшувати багатократну дозу [5–7].

Результати дослідження токсичності препарату Біосевен в підгострому досліді.

За проведення досліді з вивчення підгострої токсичності загибелі лабораторних щурів не встановлено. Результати визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів наведено в таблиці 2.

На 31-шу добу досліді, за введення препарату у 5- та 10-кратній терапевтичних дозах вірогідних змін коефіцієнтів маси печінки, нирок, серця, селезінки та легень, порівняно з контролем, не встановлено.

Результати морфологічних та біохімічних досліджень крові білих щурів представлені в таблицях 3–4.

Як видно з даних таблиці 3, у разі застосування препарату Біосевен тваринам першої та другої дослідних груп вірогідних змін морфологічних показників крові порівняно з контролем не відмічено, зростання рівня МСV (μm^3) та МСНС (г/дл) спостерігалось у третій дослідній групі (10-кратне збільшення дози).

Отже, за вивчення впливу препарату на біохімічні показники сироватки крові виявлено вірогідне підвищення рівня сечовини у тварин третьої дослідної групи (10-кратна доза) та підвищення активності АлАТ, АсАТ у тварин, особливо третьої дослідної групи, порівняно із контролем ($p < 0,001$).

Таблиця 1 – Результати гострого досліді за внутрішньошлункового введення білим щурам Біосевену

Кількість тварин у групі, n	Доза препарату, мг/кг	Кількість загиблих тварин	
		всього	у %
5	1000	0	0
5	2500	0	0
5	5000	0	0
10	5000	0	0

Таблиця 2 – Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 31-шу добу за вивчення підгострої токсичності препарату Біосевен ($M \pm m$, $n=5$)

Внутрішні органи, мг	Групи тварин			
	контрольна	1 група	2 група	3 група
Маса тимуса	31,0 \pm 2,0	31,0 \pm 1,8	31,0 \pm 2,1	31,0 \pm 2,05
Щитоподібна залоза	4,02 \pm 0,03	4,02 \pm 0,02	4,02 \pm 0,04	4,02 \pm 0,015
Печінка	31,3 \pm 1,3	32,5 \pm 1,4	30,3 \pm 1,6	32,9 \pm 0,9
Селезінка	2,5 \pm 0,09	2,4 \pm 0,1	2,3 \pm 0,06	2,8 \pm 0,3
Серце	3,5 \pm 0,07	3,7 \pm 0,2	3,5 \pm 0,2	3,8 \pm 0,3
Легені	11,9 \pm 1,3	11,3 \pm 1,1	11,2 \pm 1,7	12,7 \pm 1,9
Нирка права	3,8 \pm 0,07	3,9 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2	3,7 \pm 0,2
Нирка ліва	3,6 \pm 0,1	3,7 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2	3,7 \pm 0,3
Маса	268,0 \pm 7,5	241,6 \pm 7,25	241,6 \pm 7,25	261,6 \pm 4,07

Примітка: $p > 0,1$ до контролю.Таблиця 3 – Морфологічні дослідження периферичної крові білих щурів на 31-шу добу досліді за вивчення підгострої токсичності препарату Біосевен, ($M \pm m$, $n=5$)

Показник	Контрольна	1 група (терапевтична доза)	2 група (5-кратна доза)	3 група (10-кратна доза)
Тромбоцити, г/л	979,6 \pm 128,1	1030,4 \pm 51,5	942,2 \pm 75,6	975,6 \pm 67,4
Гемоглобін, г/л	155,0 \pm 2,7	158,8 \pm 2,8	154,0 \pm 10,04	152,0 \pm 2,6
Еритроцити, Т/л	7,3 \pm 0,2	7,3 \pm 0,1	7,2 \pm 0,3	7,2 \pm 0,2
Лейкоцити, г/л	10,20 \pm 0,8	10,04 \pm 1,08	10,6 \pm 1,02	10,1 \pm 0,6
Гематокрит, %	43,6 \pm 0,7	41,9 \pm 0,8	41,6 \pm 0,7	42,2 \pm 0,9
МСН, пг	20,74 \pm 0,3	20,3 \pm 0,2	20,3 \pm 0,3	21,4 \pm 0,5
МСV, мкм ³	56,6 \pm 0,9	56,08 \pm 0,3	57,7 \pm 0,4	59,06 \pm 1,3*
МСНС, г/дл	35,9 \pm 0,2	36,5 \pm 0,4	35,3 \pm 0,5	36,2 \pm 0,3

Примітка: * - $p < 0,05$ до контролю.Таблиця 4 – Біохімічні показники крові білих щурів на 31-шу добу досліді за вивчення підгострої токсичності препарату Біосевен ($M \pm m$, $n=5$)

Показники	Контрольна	1 група (терапе- втична доза)	2 група (5-кратна доза)	3 група (10-кратна доза)
Загальний білок, г/л	93,8 \pm 0,5	90,2 \pm 3,6	86,9 \pm 4,9	87,5 \pm 3,5
Креатинін, мкмоль/л	170,2 \pm 2,1	133,7 \pm 20,5	155,7 \pm 28,3	137,8 \pm 19,9
Сечовина, ммоль/л	7,5 \pm 0,4	9,0 \pm 1,4	8,9 \pm 0,5	10,2 \pm 0,8*
АсАТ, Од/л	129,8 \pm 6,6	184,9 \pm 6,9**	189,6 \pm 14,7**	212,9 \pm 9,9***
АлАТ, Од/л	55,9 \pm 0,8	62,9 \pm 2,7*	59,02 \pm 2,7*	87,5 \pm 3,5***

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ до контролю.

Вплив пробіотики Біосевен на рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (сорбційна здатність еритроцитів, СЗЕ).

За проведення морфологічних досліджень встановлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів першої, другої дослідних груп та контролю протягом періоду спостережень залишався стабільним і становив у середньому 17,42 % (терапевтична доза, табл. 5).

Отже, за проведення морфологічних досліджень встановлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (сорбційна здатність еритроцитів) між дослідними тваринами не змінювався, що вказує на відсутність супресорної дії пробіотики Біосевен на антиоксидантні властивості організму лабораторних тварин у терапевтичній та 5-кратній дозах.

Водночас за вивчення дії 10-кратної дози Біосевену на морфологічні показники протягом періоду спостережень встановлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів дослідної групи у середньому становив 14,32 % проти контрольної 17,35 % (p<0,01), що вказує на супресорну дію пробіотики у зазначеній вище дозі на антиоксидантні властивості організму лабораторних тварин (табл. 6).

Обговорення. Для забезпечення продовольчої безпеки України промисловість має дотримуватися виробництва достатньої кількості якісних, екологічно нешкідливих, повноцінних продуктів харчування тваринного походження. Особливого значення у технологічному процесі за вирощування сільськогосподарських тварин і птиці в більшості країн світу, зокрема в Україні, набули бактеріальні препарати на основі живих мікробних культур – пре- та пробіотики.

Порушення балансу між нормофлорою та патогенними мікроорганізмами – дисбіоз – призводить до важких функціональних розладів травної та інших систем як людського так і тваринного організмів [19].

Є свідчення, що дисбактеріоз може слугувати причиною пригнічення метаболічних процесів та підвищення чутливості до стресу. З іншого боку, цей процес руйнує мікроекологічні угруповання теплокровних організмів [20].

Отже, дисбактеріоз може призводити до важких порушень гомеостазу організму. Зокрема в організмі діагностується надмірна імунореактивність, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах, порушення функціональної взаємодії імунної та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної систем, що є небезпечним впливом на метаболізм як людини так і тварини. Біологічно активними реманентами щодо профілактики мікробіоценозів шлунково-кишкового каналу, нормалізації метаболізму є пробіотичні препарати [21].

Отже, доклінічні дослідження нових пробіотичних штамів мікроорганізмів, які здатні відновлювати порушені мікробіоценози травного тракту та підтримувати гомеостаз організму є досить актуальними [24, 27].

Установлено, що за введення Біосевену білим щурам в дозах 1000; 2500 та 5000 мг/кг усі тварини залишалися живими та клінічно здоровими: поведінка тварин була типовою для цього виду гризунів. Активність, грумінг, частота дихання, споживання корму і води в усіх групах суттєво не відрізнялись та були в межах норми, проявів інтоксикації не зареєстровано.

Таблиця 5 – Вплив Біосевену на рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (терапевтична доза), СЗЕ, % (M±m, n=5, діб)

Показник	Од. вим.	До введення	7	30	60
СЗЕ	%	$\frac{17,1 \pm 0,65}{17,2 \pm 0,37}$	$\frac{17,3 \pm 0,61}{17,4 \pm 0,35}$	$\frac{17,4 \pm 0,39}{17,5 \pm 0,27}$	$\frac{17,6 \pm 0,47}{17,6 \pm 0,31}$

Примітка: чисельник – дослід; знаменник – контроль.

Таблиця 6 – Вплив Біосевену на рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (10-кратна доза) СЗЕ, % (M±m, n=5, діб)

Показник	Од. вим.	До введення	7	30	60
СЗЕ	%	$\frac{17,1 \pm 0,65}{17,2 \pm 0,37}$	$\frac{17,3 \pm 0,61}{15,7 \pm 0,21}$	$\frac{17,4 \pm 0,39}{13,1 \pm 0,17}$	$\frac{17,6 \pm 0,47}{11,3 \pm 0,15}$

Примітка: чисельник – дослід; знаменник – контроль; * – p<0,05; ** – p<0,01 до контролю.

За умов внутрішньошлункового введення препарату Біосевен ЛД₅₀ для білих щурів становить більше 5000 мг/кг маси тіла. Застосування Біосевену у вказаній вище дозі упродовж 30-ти діб призводить до уражень нирок і печінки у тварин третьої дослідної групи (10-кратна доза).

Пробіотики належать до малотоксичних біологічно активних речовин, тому не ставили за мету ще в рази збільшувати багатократну дозу [5, 6, 7].

У разі застосування препарату Біосевен тваринам першої та другої дослідних груп (терапевтична та 5-кратна дози) вірогідних змін гематологічних показників порівняно з контролем не відмічено.

За вивчення впливу препарату на біохімічні показники сироватки крові виявлено вірогідне підвищення рівня сечовини у тварин третьої дослідної групи і підвищення активності АлАТ та АсАТ у тварин, особливо у 10-кратній дозі, порівняно із контролем ($p < 0,001$), що вказує на супресорну дію пробіотика у зазначеній вище дозі.

За проведення морфологічних досліджень установлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (сорбційна здатність еритроцитів) дослідної (терапевтична та 5-кратна дози) та контрольної груп протягом періоду спостережень залишався стабільним і становив у середньому 17,42 %. Рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (СЗЕ) між дослідними тваринами не змінювався, що вказує на відсутність супресорної дії пробіотика Біосевен на антиоксидантні властивості організму лабораторних тварин.

Водночас за вивчення дії 10-кратної дози Біосевену на морфологічні показники протягом періоду спостережень установлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів дослідної групи у середньому становив 14,32 % проти контролю – 17,35 % ($p < 0,01$), що вказує на супресорну дію пробіотика у зазначеній вище дозі на антиоксидантні властивості організму лабораторних тварин.

Вітчизняними та зарубіжними науковцями [11–18] за проведення ряду токсикологічних досліджень пробіотиків на білих щурах та клінічних досліджень було установлено відсутність проявів інтоксикації у терапевтичних дозах.

Отже, токсикологічна характеристика пробіотичного препарату Біосевен показала, що всі дослідні тварини (терапевтична та 5-кратна дози) залишалися живими та клінічно здоровими: поведінка тварин була типовою для цього виду гризунів. Активність, грумінг,

частота дихання, споживання корму і води в усіх групах суттєво не відрізнялись, морфологічні та біохімічні показники крові спостерігались в межах норми, що свідчить про відсутність проявів інтоксикації у терапевтичній та 5-кратній дозах, за виключенням третьої дослідної групи – збільшена 10-кратна доза.

Висновки. 1. За введення Біосевену білим щурам в дозах 1000; 2500 та 5000 мг/кг установлено, що всі тварини залишалися живими та клінічно здоровими: поведінка тварин була типовою для цього виду гризунів. Активність, грумінг, частота дихання, споживання корму і води в усіх групах суттєво не відрізнялись та були в межах фізіологічних норм, прояви інтоксикації не були зареєстровані.

2. За умов внутрішньошлункового введення препарату Біосевен ЛД₅₀ для білих щурів становить більше 5000 мг/кг маси тіла.

3. Застосування препарату Біосевен тваринам у терапевтичній та 5-кратній дозах не порушувало функцію нирок і печінки, тимчасом у тварин третьої дослідної групи (збільшення у 10-кратній дозі) упродовж 30-ти діб призводить до уражень зазначених вище органів, що свідчить про прояви інтоксикації.

4. У разі застосування препарату Біосевен тваринам першої та другої дослідних груп (терапевтична та 5-кратна дози) вірогідних змін гематологічних показників порівняно з контролем не відмічено.

5. За вивчення впливу пробіотика Біосевен на біохімічні показники сироватки крові у терапевтичній та 5-кратній дозах не виявлено вірогідних змін порівняно з контролем, тимчасом застосування у 10-кратній дозі (третья дослідна група) установлено вірогідне підвищення рівня сечовини та активності АлАТ, АсАТ ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

6. За проведення морфологічних досліджень установлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (сорбційна здатність еритроцитів) дослідних груп у терапевтичній та 5-кратній дозах, протягом періоду спостережень залишався стабільним і становив у середньому 17,42 %. Рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів (СЗЕ) між дослідними тваринами не змінювався, що вказує на відсутність супресорної дії пробіотика Біосевен на антиоксидантні властивості організму лабораторних тварин.

7. За дії пробіотика Біосевен у 10-кратній дозі на морфологічні показники протягом періоду спостережень установлено, що рівень ендогенної інтоксикації організму білих щурів дослідної групи у середньому становив 14,32 % проти контролю 17,35 % ($p < 0,01$), що вказує на

супресорну дію пробіотики у зазначеній вище дозі на антиоксидантні властивості організму лабораторних тварин.

Відомості про дотримання біоетичних норм. Процедури, що передбачають експерименти на тваринах, проведено згідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (м. Київ, 20.09.2001 р.), узгоджених із положеннями Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (м. Страсбург, 18.03.1986 р.), із дотриманням вимог статті 26 Закону України № 5456-VI від 16.10.2012 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» і Директиви ЄС 86/609/ЄЕС від 24.11.1986 р., що підтверджено Актом біоетичної експертизи Комісії Білоцерківського національного аграрного університету № 17 від 2023 р.

Відомості про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про державний контроль за дотриманням законодавства про харчові продукти, корми, побічні продукти тваринного походження, здоров'я та благополуччя тварин: Закон України від 18.05. 2017. № 2042-VIII.
2. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів: Закон України від 24.10.2002. №771/97 ВР (23.12.1997) та №191-У. В редакції Закону № 2042-VIII від 04.04.2018.
3. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 21.02. 2006. №3447-IV.
4. Інформаційно-аналітичний портал Міжнародної продовольчої та сільськогосподарської організації ФАО. URL:<http://www.fao.org/home/ru>.
5. Зінченко Е.В., Панін А.Н., Панін В.А. Практичні аспекти застосування пробіотиків у тваринництві. Ветеринарний консультант. Одеса, 2017. № 3. С. 12–14.
6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас та ін.; за ред. І.Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.
7. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: методичні рекомендації / М.В. Косенко та ін. К., 1997. 34 с.
8. СОУ 85.2-37-736:2011. Препарати ветеринарні. Визначання гострої токсичності. Київ: Мінагрополітики, 2011. 16 с.
9. Ніценко В.С. Стан та перспективи розвитку ринку продукції птахівництва в Україні. URL:http://khntusg.com.ua/files/sbornik/vestnik_125/30.pdf.
10. Малик М.І., Панін А.М. Ветеринарні пробіотичні препарати. Ветеринарія. 2017. № 1. С. 46–51.
11. Якубчак О.М., Таран Т.В., Мідик С.В., Афоніна А.О. Дослідження лабораторних тварин за застосування води, збагаченої пробіотиками. Національний університет біоресурсів і природокористування України. Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини: збірка матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, 15 березня 2023 р. 2023. С. 218–221.
12. *Bacillus species*; a potential source of anti-SARS-CoV-2 main protease inhibitors / S. Alam et al. J. Biomol. Struct. Dyn., 2022. 40 (13). P. 5748–5758.
13. Levan from a new isolated *Bacillus subtilis* AF17: purification, structural analysis and antioxidant activities / A. Bouallegue et al. Int. J. Biol. Macromol. 2020. 144. P. 316–324.
14. Beneficial changes in rumen bacterial community profile in sheep and dairy calves as a result of feeding the probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* H57 / B.J. Schofield et al. J Appl Microbiol. 2018. 124 (3). P. 855–866. DOI:10.1111/jam.13688. Epub 2018 Feb 6.
15. Daniel L.J. Molybdenum toxicity in *lactobacillus*. Biol. Med. 2018. № 83. 487 p.
16. Probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* C-1 Improves Growth Performance, Stimulates GH/IGF-1, and Regulates the Gut Microbiota of Growth-Retarded Beef Calves / R. Du et al. Front Microbiol. 2018. 9:2006. DOI:10.3389/fmicb. 2018.02006.eCollection2018.
17. Probiotic properties of native *Lactobacillus* spp. strains for dairy calves / S. Fernández et al. Benef Microbes. 2018. 9 (4). P. 613–624. DOI:10.3920/BM2017.0131. Epub 2018 Apr 10.
18. Probiotics Enhance Bone Growth and Rescue BMP Inhibition: New Transgenic Zebrafish Lines to Study Bone Health / J.M. Sojan et al. Int. J. Mol. Sci., 2022. 23 (9). 4748 p.
19. Sharma A.N., Kumar S., Tyagi A.K. Effects of mannan-oligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* supplementation on growth performance, nutrient utilization and faecal characteristics in Murrah buffalo calves. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2018.102 (3). P. 679–689. DOI:10.1111/jpn.12878. Epub 2018 Feb 28.
20. Production and characterization of exopolysaccharide from the sponge-associated *Bacillus subtilis* MKU SERB2 and its in-vitro biological properties / R. Sathishkumar et al. Int. J. Biol. Macromol., 2021. 166. P.1471–1479.
21. Antimicrobial and bactericidal impacts of *Bacillus amyloliquefaciens*, CECT 5940 on fecal shedding of pathogenic bacteria in dairy calves and adult dogs / P. Vazquez-Mendoza et al. Salem AZM. Microb Pathog. 2018. 114. P. 458–463. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.040. Epub 2017 Nov 24.
22. National Advisory Committee on Microbiological Criteria for Foods/ NACMCF. us. Система аналізу небезпечних чинників та критичні точки контролю, 1992 NACMCF.
23. Antimicrobial properties of milk: dependence on presence of xanthine oxidase and nitrite / J.T. Hancock et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2018. Vol. 46. P. 3308–3310.
24. MacGillivray P.C., Finlay H.V.L., Binns T.B. Use of lactulose to create a preponderance of *lactobacilli* in the intestine of bottle-fed infants. Scott Med J. 2019. 4. P. 182–189.

25. Effect of Milk Fermented with Lactic Acid Bacteria on Diarrheal Incidence, Growth Performance and Microbiological and Blood Profiles of Newborn Dairy Calves / N.C. Maldonado et al. MEF. Probiotics Antimicrob Proteins. 2018. 10 (4). P. 668–676. DOI:10.1007/s12602-017-9308-4.

26. Cantor M.C., Stanton A.L., Combs D.K., Costa J.C. Effect of milk feeding strategy and lactic acid probiotics on growth and behavior of dairy calves fed using an automated feeding system 1. J Anim Sci. 2019. 97 (3). P. 1052–1065. DOI:10.1093/jas/skz034.

27. Effect of *Bacillus subtilis* Strains on Intestinal Barrier Function and Inflammatory Response / L. Rhatyat et al. Front. Immunol., 2019. 10. 564 p.

28. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body / F. Cristofori et al. Front. Immunol., 2021. 12:578386.

29. Safronova L.S., Skorochod I.A., Ilyash V.M. Antioxidant and Antiradical Properties of Probiotic Strains *Bacillus amyloliquefaciens ssp. plantarum*. Probiotics Antimicrob. Proteins, 2021. 13 (6). P. 1585–1597.

30. A Multifunctional Peptide From *Bacillus* Fermented Soybean for Effective Inhibition of SARS-CoV-2 S1 Receptor Binding Domain and Modulation of Toll Like Receptor 4: A Molecular Docking Study / S. Padhi et al. Front. Mol. Biosci., 2021. 8:636647.

31. Short communication: Does early-life administration of a *Megasphaera elsdenii* probiotic affect long-term establishment of the organism in the rumen and alter rumen metabolism in the dairy calf? / T.T. Yohe et al. J Dairy Sci. 2018. 101 (2). P. 1747–1751. DOI:10.3168/jds.2017-12551. Epub 2017 № 23.

32. Potential antitumor activity of exopolysaccharide produced from date seed powder as a carbon source for *Bacillus subtilis* / R.H. Yousef et al. J. Microbiol. Methods., 2020. 170:105853.

33. Zhang L., Yi H. An exopolysaccharide from *Bacillus subtilis* alleviates airway inflammatory responses via the NF- κ B and STAT6 pathways in asthmatic mice. Biosci Rep., 2022. 42 (1):BSR20212461.

34. Togaibaev A.A., Kurkuzkin A. B., Rikun I. B., Karibdzhanova R. M. Method of diagnosing endogenous intoxication. Laboratory work. 1988. No 9. P. 22–24.

REFERENCES

1. Pro derzhavnyj kontrol' za dotrymannjam zakonodavstva pro harchovi produkty, kormy, pobichni produkty tvarynnogo pohodzhennja, zdorov'ja ta blagopoluchchja tvaryn: Zakon Ukraïny vid 18.05. 2017. № 2042-VIII. [On state control over compliance with the legislation on food products, feed, animal by-products, animal health and welfare: Law of Ukraine dated 18.05. 2017. No. 2042-VIII.]. (in Ukraine).

2. Pro osnovni pryncypy ta vymogy do bezpechnosti ta jakosti harchovyh produktiv: Zakon Ukraïny vid 24.10.2002. № 771/97 VR (23.12.1997) ta № 191-U. V redakcii' Zakonu № 2042-VIII vid 04.04.2018. [On basic principles and requirements for the safety and quality of food products: Law of Ukraine dated October 24, 2002. No. 771/97 VR (December 23, 1997) and

No. 191-U. As amended by Law No. 2042-VIII dated 04.04.2018.]. (in Ukraine).

3. On the Protection of Animals from Cruelty: Law of Ukraine dated 21.02. 2006. № 3447-IV. (in Ukraine).

4. Informacijno-analitychnyj portal Mizhnarodnoi' prodovol'choi' ta sil's'kogospodars'koi' organizacii' FAO [Information and analytical portal of the International Food and Agricultural Organization of the FAO]. Available at: <http://www.fao.org/home/ru>. (in Ukraine).

5. Zinchenko, E.V. Panin, A.N., Panin, V.A. (2017). Praktychni aspekty zastosuvannja probiotyky u tvarynnyctvi [Practical aspects of the use of probiotics in animal husbandry]. Veterynarnyj konsultant [Veterinary consultant]. Odesa, no. 3, pp. 12–14. (in Ukraine).

6. Kotsyumbas, I.Ya., Malik, O.H., Paterega, I.P. (2006). Preclinical studies of veterinary medicinal products / ed. and I. Kotsyumbas [Doklinichni doslidzhennja veterynarnyh likars'kyh zasobiv / za red. I.Ja. Kocjumbasa]. Lviv: Triada Plus, 360 p. (in Ukraine).

7. Kosenko, M.V., Malik, O.G., Kotsyumbas, I.Ya., Paterega, I.P., Chura, D.O. (1997). Toksykologichnij kontrol' novyh zasobiv zahystu tvaryn: metodychni rekomendacii' [Toxicological control of new animal protection products: methodological recommendations]. Kyiv, 34 p. (in Ukraine).

8. SOU 85.2-37-736:2011 Preparaty veterynarni. Vyznachannja gostroi' toksychnosti [SOU 85.2-37-736:2011 Veterinary drugs. Determination of acute toxicity]. K: Ministry of Agrarian Policy, 2011, 16 p. (in Ukraine).

9. Nitsenko, V.S. Stan ta perspektyvy rozvytku rynku produkcii' ptahivnyctva v Ukraïni [State and prospects of development of the market of poultry products in Ukraine]. Available at: <http://khntusg.com.ua/files/sbornik/vestnik125/30.pdf>. (in Ukraine).

10. Malik, M.I., Panin, A.M. (2017). Veterynarni probiotychni preparaty [Veterinary probiotic preparations]. Veterynarija [Veterinaria]. no. 1, pp. 46–51. (in Ukraine).

11. Yakubchak, O.M., Taran, T.V., Midyk, S.V., Afonina, A.O. (2023). Doslidzhennja laboratornyh tvaryn za zastosuvannja vody, zbagachenoj' probiotykamy Nacional'nyj universytet bioresursiv i pryrodokorystuvannja Ukraïny Ekologichni ta gigijenični problemy sfery zhyttjedijal'nosti ljudyjny: zbirka materialiv naukovopraktychnoi' konferencii' z mizhnarodnoju uchastju. 15 bereznja 2023 r. [Research of laboratory animals using water enriched with probiotics National University of Bioresources and Nature Management of Ukraine Ecological and hygienic problems of the sphere of human life: collection of materials of the scientific and practical conference with international participation March 15. 2023]. pp. 218–221 (in Ukraine).

12. Alam, S., Sadiqi, S., Sabi, M. (2022). *Bacillus* species; a potential source of anti-SARS-CoV-2 main protease inhibitors. J. Biomol. Struct. Dyn., 40 (13), pp. 5748–5758.

13. Bouallegue, A., Casillo, A., Chaari, F. (2020). Levan from a new isolated *Bacillus subtilis* AF17: purification, structural analysis and antioxidant activities. Int. J. Biol. Macromol., 144, pp. 316–324.

14. Schofield, B.J., Lachne, N., Le, O.T., McNeill, D.M., Dart, P., Ouwerkerk, D., Hugenholtz, P., Klieve, A.V. (2018). Beneficial changes in rumen bacterial community profile in sheep and dairy calves as a result of feeding the probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* H57. *J Appl Microbiol.*, 124 (3), pp. 855–866. DOI:10.1111/jam.13688. Epub 2018 Feb 6.
15. Daniel, L.J. (2018). Molybdenum toxicity in *Lactobacillus*. *Biol. Med.* no. 83, 487 p.
16. Du, R., Jiao, S., Dai, Y., An, J., Lv, J., Yan, X., Wang, J., Han, B. (2018). Probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* C-1 Improves Growth Performance, Stimulates GH/IGF-1, and Regulates the Gut Microbiota of Growth-Retarded Beef Calves. *Front Microbiol.* 9:2006. DOI:10.3389/fmicb.2018.02006.eCollection2018.
17. Fernández, S., Fraga, M., Silveyra, E., Trombert, A.N., Rabaza, A., Pla, M., Zunino, P. (2018). Probiotic properties of native *Lactobacillus spp. strains* for dairy calves. *Benef Microbes.* 9 (4), pp. 613–624. DOI:10.3920/BM2017.0131. Epub 2018 Apr 10.
18. Sojan, J.M., Raman, R., Muller, M. (2022). Probiotics Enhance Bone Growth and Rescue BMP Inhibition: New Transgenic Zebrafish Lines to Study Bone Health. *Int. J. Mol. Sci.*, 23 (9), 4748 p.
19. Sharma, A.N., Kumar, S., Tyagi, A.K. (2018). Effects of mannan-oligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* supplementation on growth performance, nutrient utilization and faecal characteristics in Murrah buffalo calves. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 10 (3), pp. 679–689. DOI:10.1111/jpn.12878. Epub 2018 Feb 28.
20. Sathishkumar, R., Kannan, R., Jinendiran, S. (2021). Production and characterization of exopolysaccharide from the sponge-associated *Bacillus subtilis* MKU SERB2 and its in-vitro biological properties. *Int. J. Biol. Macromol.*, 166, pp. 1471–1479.
21. Vazquez-Mendoza, P., Elghandour, M.M.M., Alaba, P.A., Sánchez-Aparicio, P., Alonso-Fresán, M.U., Barbabosa-Pliego, A. (2018). Antimicrobial and bactericidal impacts of *Bacillus amyloliquefaciens*, CECT 5940 on fecal shedding of pathogenic bacteria in dairy calves and adult dogs. *Salem AZM. Microb Pathog.* 114, pp. 458–463. DOI:10.1016/j.micpath.2017.11.040. Epub 2017 Nov 24.
22. National Advisory Committee on Microbiological Criteria for Foods/ NACMCF. us. Hazard Analysis System and Critical Control Points, 1992 NACMCF.
23. Hancock, J.T., Salisbury, V., Ovejero-Boglione, M.C. (2018). Antimicrobial properties of milk: dependence on presence of xanthine oxidase and nitrite. *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 46, pp. 3308–3310.
24. MacGillivray, P.C., Finlay, H.V.L., Binns, T.B. (2019). Use of lactulose to create a preponderance of *Lactobacilli* in the intestine of bottle-fed infants. *Scott Med J.*, 4, pp. 182–189.
25. Maldonado, N.C., Chiaraviglio, J., Bru, E., De Chazal, L., Santos, V., Nader-Macías. (2018). Effect of Milk Fermented with Lactic Acid Bacteria on Diarrheal Incidence, Growth Performance and Microbiological and Blood Profiles of Newborn Dairy Calves. *MEF. Probiotics Antimicrob Proteins.* 10 (4), pp. 668–676. DOI:10.1007/s12602-017-9308-4.
26. Cantor, M.C., Stanton, A.L., Combs, D.K., Costa, J.C. (2019). Effect of milk feeding strategy and lactic acid probiotics on growth and behavior of dairy-calves fed using an automated feeding system I. *J Anim Sci.*, 97 (3), pp. 1052–1065. DOI:10.1093/jas/skz034.
27. Rhayat, L., Maresca, M., Nicoletti, C. (2019). Effect of *Bacillus subtilis* Strains on Intestinal Barrier Function and Inflammatory Response. *Front. Immunol.*, 10, 564 p.
28. Cristofori, F., Dargenio, V.N., Dargenio, C. (2021). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front. Immunol.*, 12:578386.
29. Safronova, L.S., Skorochod, I.A., Ilyash, V.M. (2021). Antioxidant and Antiradical Properties of Probiotic Strains *Bacillus amyloliquefaciens ssp. plantarum*. *Probiotics Antimicrob. Proteins*, 13 (6), pp. 1585–1597.
30. Padhi, S., Sanjukta, S., Chourasia, R. (2021). A Multifunctional Peptide From *Bacillus* Fermented Soybean for Effective Inhibition of SARS-CoV-2 S1 Receptor Binding Domain and Modulation of Toll Like Receptor 4: A Molecular Docking Study. *Front. Mol. Biosci.*, 8:636647.
31. Yohe, T.T., Enger, B.D., Wang, L., Tucker, H.L.M., Ceh, C.A., Parsons, C.L.M., Yu, Z., Daniels, K.M. (2018). Short communication: Does early-life administration of a *Megasphaera elsdenii* probiotic affect long-term establishment of the organism in the rumen and alter rumen metabolism in the dairy calf? *J Dairy Sci.*, 101 (2), pp. 1747–1751. DOI:10.3168/jds.2017-12551. Epub 2017 № 23.
32. Yousef, R.H., Baothman, O., Abdulaal, W.H. (2020). Potential antitumor activity of exopolysaccharide produced from date seed powder as a carbon source for *Bacillus subtilis*. *J. Microbiol. Methods.*, 170:105853.
33. Zhang, L., Yi, H. (2022). An exopolysaccharide from *Bacillus subtilis* alleviates airway inflammatory responses via the NF- κ B and STAT6 pathways in asthmatic mice. *Biosci Rep.*, 42 (1):BSR20212461.
34. Togaibaev, A.A., Kurkuzkin, A.B., Rikun, I.B., Karibdzhanova, R.M. (1988). Method of diagnosing endogenous intoxication. *Laboratory work.* no. 9, pp. 22–24.

Toxicological characteristics of the probiotic drug Bioseven

Dyuba A., Lyasota V.

Ukraine's food security is determined by the production of a sufficient number of high-quality, ecologically harmless, complete food products of animal origin. Bacterial preparations based on live microbial cultures - pre and probiotics - have become widely used in most countries of the world, including Ukraine, in the technological process of growing agricultural animals, especially poultry. The purpose of the work was to conduct a toxicological characterization of the probiotic preparation Bioseven. The following research methods were used to obtain scientific information: zootechnical, zoohygienic, morphological, biochemical, statistical. The research was conducted on white Wistar rats of both sexes. Healthy animals with the ap-

propriate body weight were used in the experiments. Fluctuations in body weight in the respective groups did not exceed $\pm 10.0\%$. Animals were kept in groups in cages in compliance with sanitary and hygienic requirements. It was established that when Bioseven was administered to white rats in doses of 1000, 2500, 5000 mg/kg, all animals remained alive and clinically healthy: the behavior of the animals was typical for this species of rodents. Activity, grooming, breathing rate, feed and water consumption in all groups did not differ significantly and were within physiological norms, no signs of intoxication were registered. Under the conditions of intragastric administration of the drug Bioseven LD_{50} for white mice and rats is more than 5000 mg/kg of body weight. The use of the drug Bio-seven in the above doses for 30 days leads to kid-

ney and liver damage in the animals of the third experimental group (10-fold dose).

The application of the drug Bioseven to the animals of the two experimental groups did not show probable changes in the morphological and biochemical indicators of the blood compared to the control. The level of endogenous intoxication of the body of white rats (SZE) did not change between experimental animals.

Thus, the toxicological characteristics of the probiotic preparation Bioseven indicate the absence of a suppressive effect of the probiotic Bioseven on the metabolic processes of the body of laboratory animals.

Key words: probiotic, toxicological characteristics, suppressive effect, biochemical, ecologically harmless, complete, food products, animal origin, food safety, consumer.



Copyright: Дюба А.В., Лясота В.П. © This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



ORCID iD:
Лясота В.П.

<https://orcid.org/0000-0002-2442-2174>