ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

НАУКОВИЙ ВІСНИК

ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ імені С.З. ҐЖИЦЬКОГО

СЕРІЯ: ВЕТЕРИНАРНІ НАУКИ



SCIENTIFIC MESSENGER

OF LVIV NATIONAL UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE AND BIOTECHNOLOGIES

SERIES: VETERINARY SCIENCES

Том 26 № 116

2024

Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Засновник:
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації серія КВ № 14133–3104 ПР від 11.06.2008 року.

Рік заснування: 1998

Мова видання: українська, англійська

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет Вченою радою Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького
(протокол № 12 від 19 грудня 2024 року)

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 2058
протокол № 18 від 13.06.2024 р.
Ідентифікатор медіа – R30-05008

Журнал входить до переліку наукових фахових видань України
Категорія "Б". Галузь науки – Ветеринарні, спеціальність – 211 "Ветеринарна медицина", 212 "Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза"
(Наказ Міністерства освіти і науки України від 15 жовтня 2019 р. № 1301)

Журнал представлено у міжнародних наукометричних базах даних, репозитаріях та пошукових системах:
Index Copernicus International, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of open access scholarly resources (ROAD), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського, Scientific & Scholarly Research Database (Scilit), Dimensions, Open Ukrainian Citation Index (OUCI), Google Scholar, Crossref, Електронний репозитарій Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії:
Б. В. ГУТИЙ, д.вет.н. (Україна)
Заступники голови редакційної колегії
О. М. ФЕДЕЦЬ, к.с.-г.н. (Україна)
Ю. С. СТРОНСЬКИЙ, к.вет.н. (Україна)
Відповідальний секретар
Т. В. МАРТИШУК, к.с.-г.н. (Україна)
Члени редакційної колегії
Р. АЛІКСІЄВИЧ, док. габ. (Республіка Польща)
Р. ВЕЙЛЕНМАН, к.вет.н. (Швейцарія)
С. ВІНЯРЧИК, док. габ. (Республіка Польща)
В. В. ВЛІЗЛО, д.вет.н. (Україна)
Л. П. ГОРАЛЬСЬКИЙ, д.вет.н. (Україна)
В. М. ГУНЧАК, д.вет.н. (Україна)
І. В. ДВИЛЮК, к.вет.н. (Україна)
М. М. ЖЕЛАВСЬКИЙ, д.вет.н. (Україна)
М. І. ЖИЛА, д.вет.н. (Україна)
Я. В. КІСЕРА, д.вет.н. (Україна)
І. І. КОВАЛЬЧУК, д.вет.н. (Україна)
Г. І. КОЦЮМБАС, д.вет.н. (Україна)
Б. М. КУРТЯК, д.б.н. (Україна)
К. КУБЯК, док. габ. (Республіка Польща)
М. КОЗІРОВСЬКИЙ, док. габ. (Республіка Польща)
В. В. МЕЛЬНИЧУК, д.вет.н. (Україна)
А. Р. МИСАК, д.вет.н. (Україна)
Р. А. ПЕЛЕНЬО, д.вет.н. (Україна)
Р. ПИЛИП, к.вет.н. (Канада)
Р. ПОГРАНИЧНИЙ д.вет.н. (США)
О. Б. ПРИЙМА, к.вет.н. (Україна)
А. М. ТИБІНКА, д.вет.н. (Україна)
В. З. САЛАТА, д.вет.н. (Україна)
Л. Г. СЛІВІНСЬКА, д.вет.н. (Україна)
В. Ю. СТЕФАНИК, д.вет.н. (Україна)
В. В. СТИБЕЛЬ, д.вет.н. (Україна)
М. Р. СІМОНОВ, д.вет.н. (Україна)
І. М. СОКУЛЬСЬКИЙ, к.вет.н. (Україна)
І. Д. ЮСЬКІВ, д.вет.н. (Україна)

Адреса редакції:
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького,
вул. Пекарська, 50, м. Львів, Україна, 79010
тел. +38 (032) 2392622, +380681362054
E–mail: admin@lvet.edu.ua, bvh@ukr.net
https://lvet.edu.ua

Scientific messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

Founder:
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv

Certificate of registration of print media Series KV number 14133–3104 PR from 11.06.2008 year

Year of foundation: 1998

Language edition: Ukrainian, English

Recommended for printing and distribution via the Internet by the Academic Council of Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv
(Minutes No. 12 of December 19, 2024)

Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine No. 2058
Minutes No. 18, dated 13.06.2024
Media identifier – R30-05008

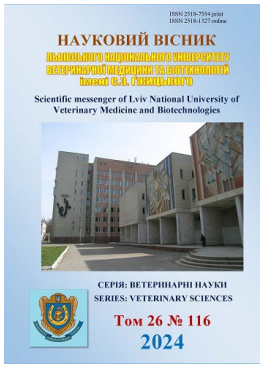
The journal is included in the list of professional publications of Ukraine
Category "B". Veterinary, specialty – 211 "Veterinary Medicine", 212 – "Veterinary Hygiene, Sanitation and Examination"
(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine of October 15, 2019, No. 1301)

The journal is presented international scientometric databases, repositories and scientific systems:
Index Copernicus International, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of open access scholarly resources (ROAD), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific & Scholarly Research Database (Scilit), Dimensions, Open Ukrainian Citation Index (OUCI), Google Scholar, Crossref, Electronic repository of Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv

EDITORIAL BOARD

Editor–in–Chief:
B. GUTYJ, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
Deputy Editors:
O. FEDETS, Cand. Agr. Sci. (Ukraine)
J. STRONSKYJ, Cand. Vet. Sci. (Ukraine)
Executive Secretary:
T. MARTYSHUK, Cand. Agr. Sci. (Ukraine)
Editorial board
R. ALEKSIEWICZ, Dr. Vet. Sci. (Poland)
R. WEILENMANN, Cand. Vet. Sci (Switzerland)
S. WINIARCZYK, Dr. Vet. Sci. (Poland)
V. VLIZLO, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
L. HORALSKYI, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
V. HUNCHAK, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
I. V. DVYLIUK, Cand. Vet. Sci. (Ukraine)
M. ZHELAVSKYI, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
M. ZHYLA, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
Y. KISERA, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
I. KOVALCHUK, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
G. KOTSYUMBAS, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
B. KURTYAK, Dr. Biol. Sci. (Ukraine)
K. KUBIAK, Dr. Vet. Sci. (Poland)
M. KOZIOROWSKI, Dr. Vet. Sci. (Poland)
V. MELNYCHUK, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
A. MYSAK, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
R. PELENO, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
R. PILIP, Cand. Vet. Sci. (Canada)
R. POGRANICHNIY, Dr. Vet. Sci. (USA)
O. PRYIMA, Cand. Vet. Sci. (Ukraine)
A. TYBINKA, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
V. SALATA, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
L. SLIVINSKA, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
V. STEFANYK, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
V. STYBEL, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
M. SIMONOV, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)
I. SOKULSKYI, Cand. Vet. Sci. (Ukraine)
I. YUSKIV, Dr. Vet. Sci. (Ukraine)

Editors office address:
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv,
79010, Ukraine, Lviv, Pekarska str., 50
tel. +38 (032) 2392622, +380681362054
E–mail: admin@lvet.edu.ua, bvh@ukr.net
https://lvet.edu.ua



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11601
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616.98:619:616-076:636.8

Pathomorphological manifestations of pulmonary tissue lesions in cats with aelurostrongylosis

A. Kravchenko[1]✉, G. Kotsyumbas[2]

[1]*Higher Education Institution Podillia State University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine*
[2]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*

Article info

Received 19.08.2024
Received in revised form 23.09.2024
Accepted 24.09.2024

Higher Education Institution Podillia State University, Shevchenko Str., 12, Kamianets-Podilskyi, 32316, Ukraine.
Tel.: +38-097-509-80-05
E-mail: kpaba2@gmail.com

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

Kravchenko, A., & Kotsyumbas, G. (2024). Pathomorphological manifestations of pulmonary tissue lesions in cats with aelurostrongylosis. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 3–9. doi: 10.32718/nvlvet11601

The prevalence of Aelurostrongylus abstrusus infection in domestic cats has significantly increased in recent years. This rise is attributed to both greater awareness among veterinary professionals and improvements in diagnostic methods. The disease is characterized by lung damage, which is related to the parasite's life cycle, particularly the deposition of eggs and the development of larvae in the lung tissue. These processes are accompanied by an inflammatory reaction, leading to structural and functional impairments of the lung tissue in infected animals. During the macroscopic examination of the lungs in infected cats, discoloration, increased size, and a nodular surface due to the formation of nodular foci are noted. The lung tissue appears reddish with grayish-pink foci, where on the cut surface, grayish-creamy firm nodules of varying sizes are visible. Microscopic examination of the lung tissue revealed that in areas of intense infestation by A. abstrusus parasites, an inflammatory reaction develops in a staged manner. In the initial phase, when the parasite's eggs are deposited and localized, degenerative processes predominate. These are characterized by the marked dilation of alveolar spaces, disruption of the elastic framework of alveolar septa and their rupture, compression of the capillary loops, dystrophic-necrotic changes in the alveolar epithelium and bronchial mucosa, interstitial edema around blood vessels, and fragmentation of collagen fibers. With prolonged exposure and activity of the parasite larvae, proliferative processes dominate, leading to the formation of non-specific granulomas. Alveolar spaces show infiltration by histiocytes and polymorphonuclear cells, with fewer leukocytes. Around blood vessels and bronchi, there is infiltration by lymphocytic and macrophage cellular elements. As the number of macrophage cells in the alveolar spaces increases, the presence of larval forms of the parasite decreases, and alveolar wall thickening, due to hyperelastosis, is observed. In such foci of productive inflammation, progressive productive-destructive vasculitis, bronchitis with bronchial obstruction by parasite larvae and desquamated epithelium, and localized serous-productive pleuritis are noted. Clinically, cats infected with aelurostrongylosis exhibit chronic coughing, dyspnea, and cloudy mucous nasal discharge, indicative of a severe course of the disease. A histological hallmark of A. abstrusus infection is the presence of eggs and larvae in the bronchi and alveoli, which triggers both degenerative and proliferative processes in the lung tissue. The distinctive characteristics of the parasite larvae, particularly their shape and size, enable veterinary professionals to identify the helminth during examination. The pathological changes in the lungs caused by A. abstrusus highlight the need to consider this infection during the differential diagnosis of respiratory diseases in cats, especially those belonging to high-risk groups.

Key words: *Aelurostrongylus abstrusus, helminths, cats, pathomorphological changes, diagnosis.*

Патоморфологічні прояви ураження легеневої тканини котів за елюростронгільозу

А. І. Кравченко[1]✉, Г. І. Коцюмбас[2]

[1]*Заклад вищої освіти "Подільський державний університет", м. Кам'янець-Подільський, Україна*
[2]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*

Поширеність інвазії Aelurostrongylus abstrusus у домашніх кішок за останні роки помітно зросла. Це зумовлено як підвищеною обізнаністю серед ветеринарних фахівців, так і вдосконаленням діагностичних методів. Захворювання характеризується ураженням легень, що зумовлено життєвим циклом паразита, зокрема відкладенням яєць і розвитком личинок у легеневій тканині. Ці процеси супроводжуються запальною реакцією, що призводить до структурно-функціональних порушень легеневої тканини інвазованих тварин. За макроскопічного огляду легень інвазованих котів спостерігається неоднорідність забарвлення, збільшення їх у розмірі, горбкуватість поверхні внаслідок утворення вузлуватих осередків. Легенева тканина червонувата з сірувато-рожевими осередками, де на розрізі візуалізуються сірувато-кремові ущільнені вузлики різної величини. Мікроскопічним дослідженням легеневої тканини встановлено, що в місцях інтенсивної інвазії її паразитами A. abstrusus, розвивається запальна реакція, яка має певну стадійність. Зокрема, за первинного потрапляння і локалізації яєць паразита – переважають альтеративні процеси, які характеризуються різким розширенням просвіту альвеол, порушенням цілісності еластичного каркасу альвеолярних перегородок та їх розривом, здавлюванням просвіту петель капіляр, дистрофічно-некротичними змінами епітелію альвеол та слизових оболонок бронхів, набряком інтерстиції навколо судин, розволокненням та фрагментацією колагенових волокон. За більш тривалого перебування та життєдіяльності личинок паразита – переважають проліферативні процеси з утворенням неспецифічних гранулем. Відзначається інфільтрація просвіту альвеол – гістіоцитами та полінуклеаріами, меншою мірою лейкоцитами, а навколо судин і бронхів – лімфоцитарними, макрофагальними клітинними елементами. На тлі зростання макрофагальних клітин в просвіті альвеол зменшується присутність личинкових форм паразита і спостерігається потовщення альвеолярних стінок, що зумовлено гіпереластозом. У таких осередках продуктивного запалення легеневої тканини прогресує продуктивно-деструктивний васкуліт, бронхіт з обструкцією бронхів личинками паразитів, десквамованим епітелієм та локальний серозно-продуктивний плеврит. Клінічні прояви інвазованих кішок елюростронгільозом проявляються хронічним кашлем, задишкою та мутними слизистими виділеннями з носа, що свідчить про тяжкий перебіг хвороби. Характерною гістологічною ознакою інвазії A. abstrusus є наявність яєць і личинок у бронхах та альвеолах, що призводить до альтернативних і проліферативних процесів у легеневій тканині. Особливості личинок паразита, зокрема їх характерна форма та розміри, дозволяють ветеринарним фахівцям ідентифікувати гельмінта при дослідженні. Патологічні зміни в легенях, спричинені A. abstrusus, вказують на необхідність врахування цієї інвазії під час диференційної діагностики респіраторних захворювань у котів, особливо тих, що належать до групи ризику.

***Ключові слова**: Aelurostrongylus abstrusus, гельмінти, коти, патоморфологічні зміни, діагностика.*

Вступ

Елюростронгільоз котів – це паразитарне захворювання, яке спричиняється нематодою *Aelurostrongylus abstrusus*, яка вражає дихальну систему домашніх котів. Захворювання може проявлятися у різних формах, від субклінічної до важких респіраторних форм, включаючи кашель, тахіпное та інші респіраторні ознаки. У важких випадках у котів можуть спостерігатись генералізовані інтерстиціальні ураження легень на рентгенограмах грудної клітки (Tovar Dorantes et al., 2020). Клінічна картина може відрізнятись залежно від інтенсивності ураження паразитами та імунної відповіді господаря (Elsheikha et al., 2016; Kravchenko & Levytska, 2024).

Поширеність інвазії *A. abstrusus* у домашніх котів зростає, частково завдяки підвищеній обізнаності та покращенню діагностичних методів. Випадки захворювання зареєстровані в різних регіонах, включаючи Європу (Elsheikha et al., 2016; Tovar Dorantes et al., 2020; Morelli et al., 2021).

Ураження кішок елюростронгільозом призводить до виражених патоморфологічних змін у легенях. Ці зміни насамперед пов'язані з життєвим циклом паразита, який передбачає відкладення яєць і розвиток личинок у легеневій тканині, викликаючи запалення та структурні зміни. Патоморфологічні зміни в легенях кішок, інвазованих *A. abstrusus*, описані, однак клінічна, а разом і патоморфологічна картина може змінюватись. Деякі кішки можуть мати субклінічний прояв захворювання, не проявляючи видимих симптомів, незважаючи на значні зміни у легенях, тимчасом як в інших можуть розвинутися значні респіраторні синдроми. Отже, дана ситуація підкреслює важливість комплексних діагностичних підходів, включаючи методи візуальної діагностики та молекулярні дослідження, для точної постановки діагнозу та лікування (Raue et al., 2021; Farago et al., 2022; García-Livia et al., 2023).

Схеми лікування за елюростронгільозу включають антигельмінтні препарати. Зазвичай використовують фенбендазол, який часто поєднують з іншими засобами, такими як пірантел памоат і празиквантел. Додаткове підтримуюче лікування може включати доксициклін та кортикостероїди для боротьби із запаленням та вторинними інфекціями (Tovar Dorantes et al., 2020). Вибір лікування може залежати від важкості клінічних ознак і наявності супутніх інфекцій. Ефективність лікування зазвичай підтверджують за допомогою подальших діагностичних досліджень, таких як рентген та дослідження калу (Elsheikha et al., 2016; Tovar Dorantes et al., 2020).

За диференційної діагностики паразитарних захворювань дихальних шляхів котів важливо також враховувати інших збудників паразитарної етіології, які також можуть інвазувати кішок і спричиняти подібні клінічні ознаки, ускладнюючи діагностику та лікування (Crisi et al., 2018; Mizera, 2022). Це підкреслює необхідність подальшого детального вивчення респіраторних паразитарних захворювань котів.

Мета дослідження

Охарактеризувати патоморфологічні зміни у легенях спонтанно хворих котів за елюростронгільозу. Для цього були поставлені такі завдання: визначити макроскопічні зміни у легеневій тканині котів, інвазованих *A. abstrusus*, та провести мікроскопічний аналіз зразків легеневої тканини; оцінити поширеність та тип запальних процесів і їхній вплив на структурно-функціональний стан легень; визначити характер та локалізацію паразитів у легеневій тканині та бронхіальному дереві; дослідити зміни у судинній системі легень за елюростронгільозу.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на базі ветеринарного центру ЛікоВеТ, місто Ужгород, упродовж 2023–2024 років. Провели патологоанатомічний розтин 7 трупів котів, віком від 9 місяців до 6 років, які загинули з ознаками елюростронгільозу. Для гістологічних досліджень було відібрано взірці уражених ділянок легень, які фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах і заливали в ParaplastPlus®. Блоки нарізали на мікротомі товщиною зрізів 5 мкм. Фарбували гістозрізи гематоксилін-еозином та за Ван–Гізоном. Пофарбовані зрізи заводили у бальзам і накривали покривними скельцями.

Дослідження і мікрофотографування гістологічних зрізів проводили методом світлооптичної мікроскопії з використанням мікроскопа Leica DM3000 та фотокамери LEXACAM-C1-2721240065.

Результати та їх обговорення

За попередніми молекулярно-генетичними дослідженнями було підтверджено паразитування *A. abstrusus* в легенях у котів.

За макроскопічного огляду легень котів, які загинули від елюростронгільозу, виявляли, що вони збільшені, неоднорідно забарвлені, м'ясисті, мали горбкувату поверхню. Плевральна поверхня неоднорідна: місцями гладка, а в ділянках утворення великих вузликів тьмяна, незначно потовщена. Під плеврою розміщувались різної величини м'ясисті вузлуваті утворення. На червоному тлі легеневої тканини при розрізі візуалізувались сірувато-кремові осередки різної величини на дотик дещо ущільнені, а з бронхів видавлювалась сірувата маса. Розміри таких запальних осередків в ділянках легень різноманітні й залежали від інтенсивності інвазії.

За мікроскопічного дослідження, легенева тканина в місцях проникнення та значного скупчення яєць і личинкових форм паразита втрачала свою нормальну структуру. Потрапляння і перебування паразита та його циклічний розвиток в легенях зумовило неоднотипний перебіг запальної реакції в різних ділянках легеневої тканини.

На початкових етапах інвазії та заселення альвеол переважно яйцями паразита, спостерігалося сильне розширення їх просвіту, порушення цілісності еластичного каркасу міжальвеолярних перегородок, з розривом їхніх стінок, що спричиняло здавлювання просвіту петель капіляр і вело до порушення мікроциркуляції. У просвітах альвеол скупчувалися в різних кількостях яйця паразитів *A. abstrusus,* оточені тоненькою оболонкою, а це призводило до емфізематозноподібного розширення альвеол та розриву їхніх стінок (рис. 1).

Зміни структурної організації альвеол в таких ділянках поєднувались із помірною клітинною реакцією міжальвеолярної інтерстиції в ділянках збережених альвеолярних стінок (рис. 2). Внаслідок зниженої мікроциркуляції у таких осередках порушується обмін речовин, посилюються дистрофічні і некротичні процеси, підвищується осмотичний тиск. Навколо судин спостерігається набряк, різке розширення просвіту та руйнування колагенових волокон. У просвіті судин переважно відсутні формені елементи крові, що вказує на порушення реологічних властивостей. Структурні зміни розвивались у стінках бронхів: прогресували дистрофічно-некробіотичні процеси в епітелії слизової оболонки, набряк і розпушення колагенових волокон навколо їхніх стінок. Бронхи і бронхіоли різко розширені, а їх просвіт помірно заповнений різними формами паразита, десквамованим епітелієм, мікро- і макрофагальними елементами (рис. 3). Зміни в структурах респіраторної системи вказують на різке ослаблення функціональної діяльності органа.

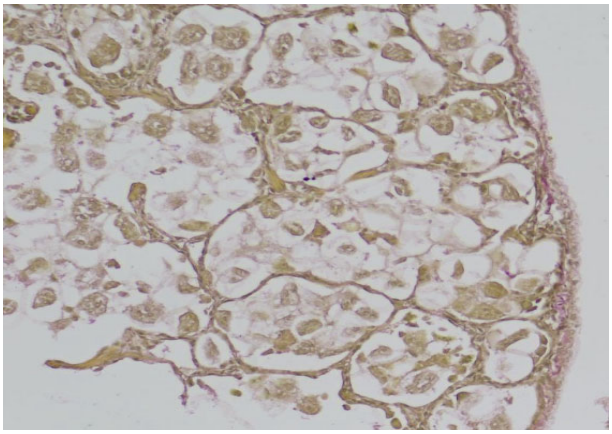


Рис. 1. Легені кота. Яйця паразита *A. abstrusus* у просвіті альвеол. Емфізематозноподібне розширення альвеол та розрив їхніх стінок. Ван–Гізон

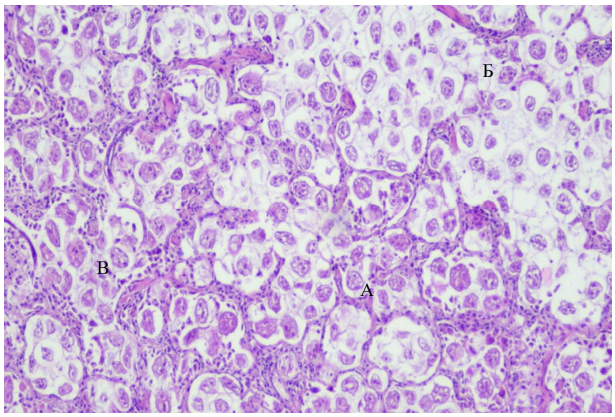


Рис. 2. Легені кота. Інвазія просвіту альвеол яйцями паразита. Розширення просвіту альвеол (А) та руйнування альвеолярних стінок (Б) у місцях інтенсивного скупчення личинок. Помірна круглоклітинна інфільтрація міжальвеолярних просвітів (В). Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

Тривале перебування та життєдіяльність паразитів в тих чи інших ділянках легеневої тканини характеризувалось розвитком продуктивного запалення. У цей період переважали личинкові стадії. Личинки паразита специфічної будови, в яких хвостовий кінець з подвійним вигином, що нагадує букву "S". Личинкові форми найбільше скупчувались у просвітах розширених бронхів, а менше – в альвеолах. Ймовірно, це зумовлено інтенсивною інфільтрацією просвіту альвеол клітинними елементами: більшою мірою макрофагальними елементами (гістіоцитами, полінуклеарами, діяльність

яких спрямована на елімінацію залишків паразитів, які загинули), меншою мірою – нейтрофілами і лімфоцитами (рис. 4). Зростання мікро-, а більшою мірою – макрофагальних елементів в просвіті альвеол спрямовано на знищення клітин, які загинули, залишків личинкових форм паразитата, їх елімінації.

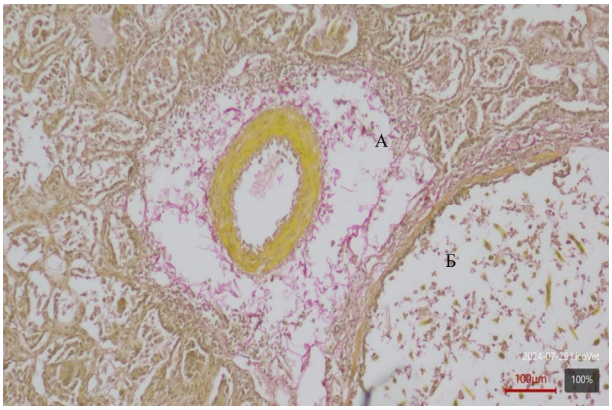


Рис. 3. Легені кота. Набряк периваскулярного просвіту, руйнування колагенових волокон (А). Бронх розширений, його стінка порушена, просвіт помірно заповнений злущеним епітелієм, статевозрілими формами паразита (Б). Ван–Гізон

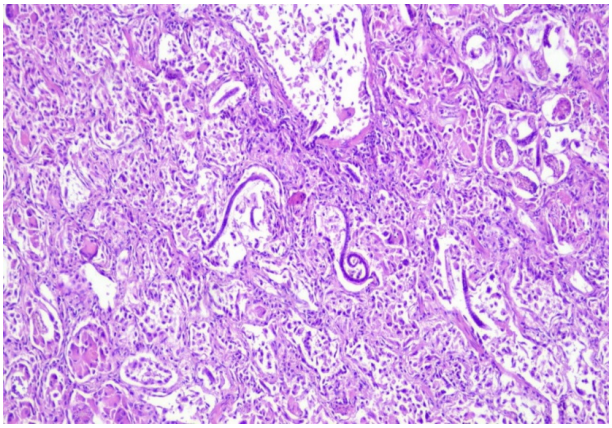


Рис. 4. Легені кота. Личинки *A. abstrusus* та макрофагальні елементів у просвіті альвеол. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

За розвитку продуктивного типу запалення в просвіті альвеол значно менше виявлялись личинки паразитів, що, ймовірно, зумовлено розпадом їх під дією ферментів клітин фагоцитарної системи. У таких ділянках альвеолярні просвіти легень переважно заповнені гістіоцитами, полінуклеарами, лейкоцитами, окремими залишками паразита, внаслідок чого картина легеневої тканини стає важко пізнаваною (рис. 5).

Водночас у таких запальних осередках легеневої тканини спостерігається десквамація респіраторного епітелію і потовщення каркасу альвеолярних стінок. На препаратах, забарвлених за Ван–Гізоном, стінки альвеол забарвлювались у жовтий колір, що вказує на розвиток гіпереластозу. Ці процеси зумовлені процесами адаптації функціонування уражених ділянок легеневої тканини (рис. 6).

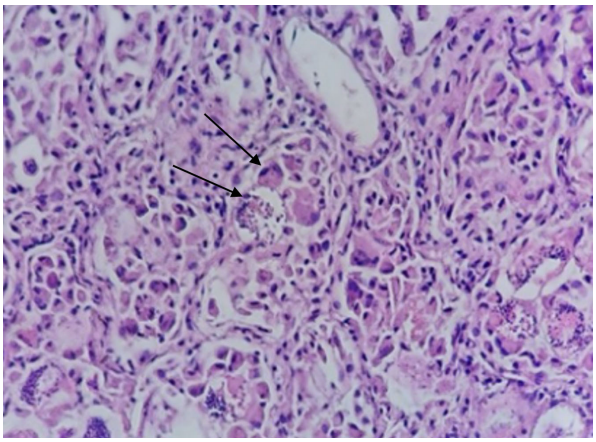


Рис. 5. Легені кота. Просвіти альвеол заповнені макрофагальними елементами та залишками розпаду личинок паразита. Оточення личинки *A. abstrusus* гістіоцитами та полінуклеарам. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

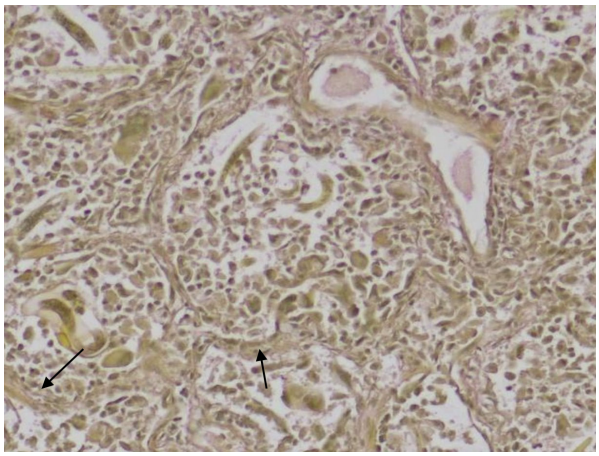


Рис. 6. Легені кота. Гіпереластоз альвеолярних стінок легень в ділянках продуктивного запалення. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

У таких запальних осередках легеневої тканини структурних змін зазнавали не тільки альвеоли, а також бронхи, бронхіоли, кровоносні судини, інтерстиція. Розширені просвіти бронхіол, бронхів заповнювались переважно личинками паразита, злущеним епітелієм, клітинними елементами, що призводило до обструкції дихальних шляхів, деструктивних змін у слизовій оболонці стінок бронхів та вело до атрофії їх м'язового шару. Навколобронхіальна тканина потовщувалася внаслідок інфільтрації круглоклітинними елементами (рис. 7).

У місцях сильної інвазії бронхи розтягнуті, а деякі повністю з порушеними стінками. У бронхах прогресували некроз, злущення миготливого епітелію, місцями спостерігалась його метаплазія з переходом у перехідний або плоский епітелій. Залози слизової оболонки бронхів здавлені, інфільтровані клітинними елементами. У цей період переважала проліферація та інфільтрація інтерстиції круглоклітинними елементами переважно навколо бронхів, судин. У стінках бронхів і судин таких осередків розвивається продуктивно-деструктивний бронхіт і васкуліт. Зміни в стінках судин характеризувались набуханням та десквамацією

ендотелію, дезорганізацією колагенових волокон навколо медії, круглоклітинною інфільтрацією. Структурні зміни альвеол, бронхів, судин в осередках продуктивного запалення легень вказують на різкі функціональні порушення оксигенації і циркуляції (рис. 8, рис. 9).

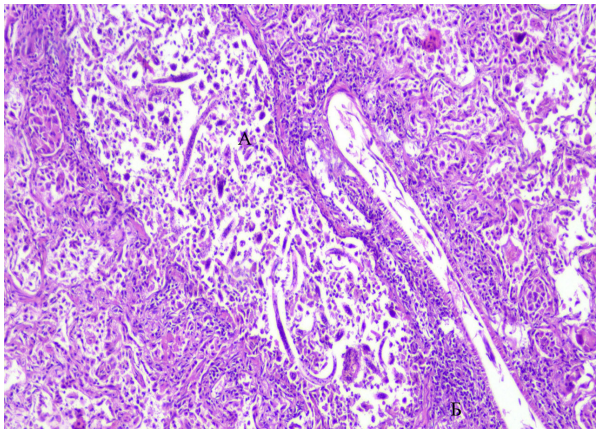


Рис. 7. Легені кота. Просвіт бронха заповнений личинками першої стадії *A. abstrusus*, злущеним епітелієм, клітинними елементами (А). Перибронхіальні круглоклітинні інфільтрати (Б). Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

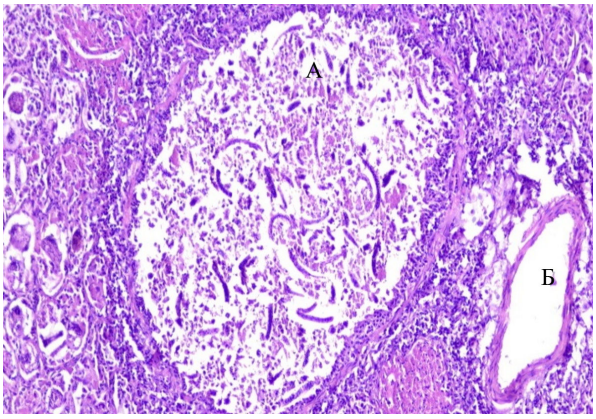


Рис. 8. Легені кота. Просвіт бронха розширений і заповнений личинками паразита (А). Просвіт судини (Б). Круглоклітинні інфільтрати навколо бронха і судини. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

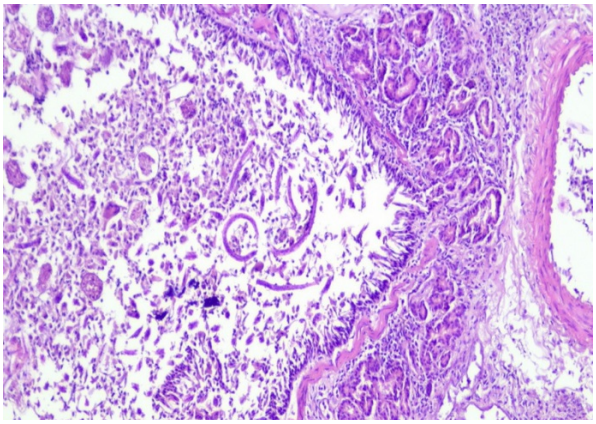


Рис. 9. Легені кота. Залози слизової оболонки бронхів здавлені, інфільтровані клітинними елементами. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

У ділянках продуктивного запалення (осередки тривалої інвазії паразитів) місцями у запальний процес втягувалась легенева плевра. На препаратах, забарвлених за Ван–Гізоном, спостерігається набряк, значне розшарування, звивистість і фрагментація колагенових волокон плеври та помірна інфільтрація її круглоклітинними елементами, що вказує на розвиток вогнищевого серозно-продуктивного плевриту (рис. 9).

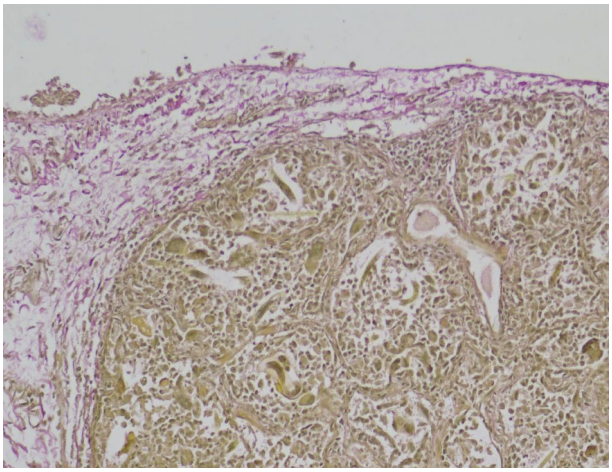


Рис. 9. Серозно-продуктивний плеврит в ділянці осередку продуктивного запалення інвазованої легеневої тканини. Розшарування, потовщення, звивистість, фрагментація колагенових волокон плеври та помірна інфільтрація її круглоклітинними елементами. Ван–Гізон. Ок.10, об. 20

Отже, проведені патоморфологічні дослідження дозволили уточнити та деталізувати механізми розвитку запального процесу в легеневій тканині котів за алюростронгільозу. На початковій стадії інвазії прогресували альтеративні процеси, зумовлені активним проникненням, життєдіяльністю і виділення паразитами ендотоксинів, що згубно діяли на структуру не тільки альвеол, бронхіол, інтерстиції, а також судин. Як захисна реакція організму виступила клітинна реакція, яка характеризувалась поступовим наростанням і збільшенням у запальному вогнищі гістіоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів. Інтенсивне заселення альвеол, інтерстиції навколо бронхів, судин клітинними елементами спостерігалося за тривалого перебування паразитів в легеневій тканині.

За макроскопічного огляду легень інвазованих котів виявляли неоднорідність їхнього забарвлення, збільшення у розмірі, горбкуватість поверхні внаслідок утворення вузлуватих осередків в легеневій тканині. На червоному тлі легеневої тканини при розрізі візуалізуються сірувато-кремові осередки різної величини на дотик дещо ущільнені.

Аналогічну картину макроскопічних змін в легеневій тканині за алюростронгільозу котів спостерігали та описали інші дослідники. Разом з тим вказується, що щільної консистенції вузликів є ознакою інвазії *A. Abstrusus* (Shchebentovska & Holubtsova, 2020).

Аналізуючи результати мікроскопічного дослідження уражених ділянок легень котів, можемо зазначити, що в місцях інтенсивної інвазії легеневої

тканини паразитами *A. abstrusus*. розвивається локальний, неоднотипний перебіг запальної реакції. Зокрема, за первинного потрапляння і локалізації яєць паразита – переважають альтеративні процеси, які характеризуються різким розширенням просвіту альвеол, порушенням цілісності та розривом еластичного каркасу альвеолярних перегородок, здавлюванням просвіту петель капіляр, дистрофічно-некротичними змінами в епітелії слизових оболонок бронхів, навколосудинним набряком і фрагментацією колагенових волокон.

За більш тривалого перебування та життєдіяльності личинок – переважали проліферативні процеси з утворенням неспецифічних гранулем. Встановлена інфільтрація просвіту альвеол – гістіоцитами та полінуклеаріами, інтерстиції навколо судин і бронхів лімфоцитарними елементами, гістіоцитами. На тлі проліферативних процесів у стінках альвеол відбувається їх потовщення, що зумовлено гіпереластозом. В осередках продуктивного запалення легеневої тканини спостерігається обструкція бронхів личинками паразитів, десквамованим епітелієм, розвивається продуктивно-деструктивний васкуліт.

Виявлені нами патогістологічні зміни у легеневій тканині узгоджуються із деякими трактуваннями авторів. Основною гістологічною особливістю за інвазії *A. abstrusus* є наявність численних яєць і личинок першої стадії в альвеолах і бронхах. Яйця оточені тонкою оболонкою, а їх накопичення призводить до утворення альвеолярних нодулярних структур. Навколо яєць і личинок відбувається значна клітинна реакція, що характеризується інфільтрацією лімфоцитів, гістіоцитів. Запальна реакція в легеневій тканині призводила до потовщення інтерстиціальної тканини та сильної судинної реакції, включаючи набряк стінок судин (Shchebentovska & Holubtsova, 2020). А от розвиток крупозної пневмонії у досліджуваних нами випадках не було встановлено, як це наводилось у повідомленні (Shchebentovska & Holubtsova, 2020).

Іншими авторами за гістопатологічного дослідження встановлено дифузне пошкодження альвеол, фібринозний плеврит і виражена запальна клітинна інфільтрація, яка розвивається у випадках піотораксу, який може бути ускладненням за важкої інвазії елюростронгільозом. За рентгенологічного дослідження часто виявляють окреслені вузлуваті утворення з контурованим малюнком бронхіальних гілок. Ці ознаки свідчать про хронічний мікробронхіт і корелюють з наявністю паразитарних вузликів у легеневій тканині (Ivănescu et al., 2023; Yıldırım et al., 2023). Ці зміни призводили до респіраторних симптомів, таких як хронічний кашель, задишка, слизово-гнійні виділення з носа та прискорене дихання.

Подібну картину патоморфологічних змін у легенях кішок, інвазованих *A. abstrusus*, як набряк, обструкцію та запалення дихальних шляхів виявляли інші дослідники (Schnyder et al., 2014).

Загалом легеневі нематодози у котів є недооціненими захворюваннями і їх поширеність може бути значно вищою, ніж вважалося раніше. Ветеринарним лікарям рекомендується включати ці захворювання в диференційну діагностику при наявності клінічних ознак ураження респіраторної системи у котів з групи ризику. Личинки *A. abstrusus* мають специфічні особливості, довжина 360–380 мкм, хвостовий кінець з подвійним вигином, що нагадує букву “S”, спинний хребетоподібний виріст і черевна виїмка. Дані особливості можуть допомогти в ідентифікації гельмінта *A. abstrusus* у котів. Ветеринарні лікарі повинні враховувати легеневі нематодози при диференційній діагностиці респіраторних захворювань у кішок, особливо тих, що перебувають у групі ризику, тобто гуляють вільно, кошенят та вуличних кішок.

Висновки

Поширеність інвазії *A. abstrusus* серед домашніх кішок зростає, що значною мірою пов’язано з покращенням діагностичних методів і підвищеною обізнаністю ветеринарних лікарів. Основною особливістю інвазії є наявність численних яєць і личинок в дихальних шляхах. Розвиток патоморфологічних змін в легеневій тканині пов’язаний із життєвим циклом паразита.

За первинного потрапляння і локалізації яєць паразита в легеневу тканину – переважають альтеративні процеси, які характеризуються різким розширенням просвіту альвеол, порушенням цілісності та розривом еластичного каркасу альвеолярних перегородок, здавлюванням просвіту петель капіляр, дистрофічно-некротичними змінами в епітелії слизових оболонок бронхів, навколосудинним набряком і фрагментацією колагенових волокон.

За більш тривалого перебування та життєдіяльності личинок – переважають проліферативні процеси з утворенням неспецифічних гранулем. В осередках продуктивного запалення легеневої тканини спостерігається інфільтрація просвіту альвеол – гістіоцитами та полінуклеаріами, інтерстиції навколо судин і бронхів лімфоцитарними елементами, гістіоцитами. Розвивається гіпереластоз стінок альвеол, обструкція бронхів личинками паразитів, десквамованим епітелієм і продуктивно-деструктивний васкуліт.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути спрямовані на поглиблене вивчення і розробку нових діагностичних методів для раннього виявлення інвазії та оцінку ефективності різних антипаразитарних препаратів. Дослідження екологічних і поведінкових факторів, що впливають на поширеність захворювання серед домашніх і вуличних кішок, також може сприяти кращому розумінню епізоотології цього гельмінтозу.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Crisi, P. E., Di Cesare, A., & Boari, A. (2018). Feline Troglostrongylosis: Current Epizootiology, Clinical Features, and Therapeutic Options. Frontiers in Veterinary Science, 5, 126. DOI: 10.3389/fvets.2018.00126.

Elsheikha, H. M., Schnyder, M., Traversa, D., Di Cesare, A., Wright, I., & Lacher, D. W. (2016). Updates on feline aelurostrongylosis and research priorities for the n ext decade. Parasites & Vectors, 9(1), 389. DOI: 10.1186/s13071-016-1671-6.

Farago, E. C. F., Pacheco, A. D., Malavazi, P. F. N. D. S., Colombo, M., Morelli, S., Cesare, A. D., & Souza, S. F. D. (2022). Occurrence of Aelurostrongylus abstrusus in domestic cats in Vilhena, Rondônia, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 31(4), e008622. DOI: 10.1590/s1984-29612022053.

García-Livia, K., Reyes, R., Amaro-Ramos, V., Baz-González, E., Martin-Carrillo, N., Rodríguez-Ponce, E., & Foronda, P. (2023). Metastrongyloid Infection with Aelurostrongylus abstrusus, Troglostrongylus brevior, Oslerus rostratus and Angiostrongylus chabaudi in Feral Cats from the Canary Islands (Spain). Animals, 13(13), 2168. DOI: 10.3390/ani13132168.

Ivănescu, L., Martinescu, G.-V., Mătiuț, S., Mîndru, R., Andronic, L., Iacob, O., Acatrinei, D., & Miron, L. (2023). Diagnosis and treatment of aelurostrongylus abstrusus infestation in cats - case report. Scientific Papers Journal. Veterinary series, 66(3), 60–63. DOI: 10.61900/SPJVS.2023.03.11.

Kravchenko, A., & Levytska, V. (2024). Diagnosis of feline pulmonary helminthiasis caused by Aelurostrongylus abstrusus. Scientific Journal of Veterinary Medicine, 1(188), 72–78. DOI: 10.33245/2310-4902-2024-188-1-72-78.

Mizera, K. (2022). Feline pulmonary nematodes; new challenges for veterinary practitioners. Medycyna Weterynaryjna, 78(01), 6613–2022. DOI: 10.21521/mw.6613.

Morelli, S., Diakou, A., Colombo, M., Di Cesare, A., Barlaam, A., Dimzas, D., & Traversa, D. (2021). Cat Respiratory Nematodes: Current Knowledge, Novel Data and Warranted Studies on Clinical Features, Treatment and Control. Pathogens, 10(4), 454. DOI: 10.3390/pathogens10040454.

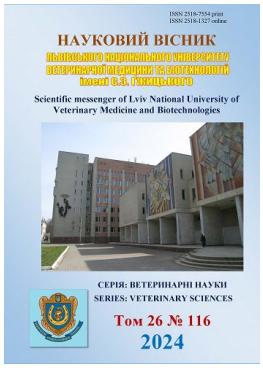
Raue, K., Rohdich, N., Hauck, D., Zschiesche, E., Morelli, S., Traversa, D., Di Cesare, A., Roepke, R. K. A., & Strube, C. (2021). Efficacy of Bravecto® Plus spot-on solution for cats (280 mg/ml fluralaner and 14 mg/ml moxidectin) for the prevention of aelurostrongylosis in experimentally infected cats. Parasites & Vectors, 14(1), 110. DOI: 10.1186/s13071-021-04610-y.

Schnyder, M., Di Cesare, A., Basso, W., Guscetti, F., Riond, B., Glaus, T., Crisi, P., & Deplazes, P. (2014). Clinical, laboratory and pathological findings in cats experimentally infected with Aelurostrongylus abstrusus. Parasitology Research, 113(4), 1425–1433. DOI: 10.1007/s00436-014-3783-2.

Shchebentovska, O. M., & Holubtsova, M. V. (2020). Pathogistological changes in the lungs of Felis silvestris catus when infected with Aelurostrongylus abstrusus. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies, 22(97), 169–174. DOI: 10.32718/nvlvet9727.

Tovar Dorantes, M. D. J., Díaz-Hernández, T., Larios-Barajas, M. K., Lima-Melo, A., & Núñez-Ochoa, L. (2020). Aelurostrongilosis en un gato (Felis silvestris catus) de la Ciudad de México. Clínica Veterinaria: Abordaje Diagnóstico y Terapéutico, 6. DOI: 10.22201/fmvz.23958766e.2020.6.57.

Yıldırım, İ., Öztürk, B., Solmaz, D. E., Baydar, E., & Aydoğdu, U. (2023). Determination of Aelurostrongylus abstrusus Prevalence and Risk Factors in Cats from Balıkesir. Turkish Journal of Parasitology, 47(2), 78–82. DOI: 10.4274/tpd.galenos.2022.87609.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11602
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616.91:618.1:636.2

The structure of gonadal dysfunctions in cows with chronic gynecological pathologies

S. O. Sidashova[1]✉, B. V. Gutyj[2], M. M. Ilchyshyn[3], V. B. Todoriuk[4], T. V. Martyshuk[2]

[1]Agrarian Advisory Service of Odessa region, advisor to the NGO "All-Ukrainian Council of Women Farmers", Odessa, Ukraine
[2]Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine
[3]National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[4]Institute of Animal Biology NAAS, Lviv, Ukraine

Article info

Received 22.08.2024
Received in revised form 23.09.2024
Accepted 24.09.2024

Agrarian Advisory Service of Odessa region, advisor to the NGO "All-Ukrainian Council of Women Farmers", Odessa, Ukraine.
Tel.:+38-068-790-82-41
E-mail: sidashova2020@ukr.net

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroiv Oborony Str., 15, Kyiv, 03041, Ukraine.

Institute of Animal Biology NAAS, Vasyl Stus Str., 38, Lviv, 79034, Ukraine.

Sidashova, S. O., Gutyj, B. V., Ilchyshyn, M. M., Todoriuk, V. B., & Martyshuk, T. V. (2024). The structure of gonadal dysfunctions in cows with chronic gynecological pathologies. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 10–19. doi: 10.32718/nvlvet11602

The purpose of the scientific and industrial research was to determine the structure of gonadal dysfunctions in lactating cows with a history of chronic endometritis according to morphofunctional or pathomorphological indicators obtained in the conditions of industrial enterprises with the help of in vivo differential palpation diagnostics. Among four herds of unfertilized cows (n = 552) of different dairy breeds (Ukrainian red dairy, Ukrainian black-spotted dairy, and Ayrshire), 2.94 % (P < 0.001) of animals with irreversible symptomatic infertility with symptoms of chronic adhesive ovophoritis or ovosalpingitis were found (lateral or bilateral localization). 48.86 % of the studied females had characteristic degenerative changes in the tissues of the follicular layer in the ovaries (P < 0.001); in particular, follicular cysts prevailed among them (single or small multiple: 93.45 %, P < 0.001), which indicated a violation of the hormonal function of the gonads with a pronounced deficiency of progesterone secretion. The analysis of palpation data showed a significant spread among cows of symptoms of hypotrophic changes in ovarian tissues: a tendency to significant hypotrophy of both the outer and inner layer of tissues – 64.96 %. A differential palpation study established that in 48.20% of cows with a history of chronic endometritis, the morphological and functional parameters of the ovaries were restored. Namely, maturing or mature follicles were established in 68.85 % of females (follicular phase of the sexual cycle), and in 31.15 % – typical cycle corpus luteum (P > 0.05). Significant fluctuations in the distribution of various morphofunctional or pathological signs of changes in the structure of the gonads of cows kept in different production conditions were experimentally established. Thus, differential palpatory in vivo diagnostics proved a significant deepening of the level of ovarian polymorphism in cows with chronic gynecological pathologies, which requires the improvement of methodical approaches to the selection of adequate therapy schemes and the corresponding improvements of hormonal means of regulating sexual cyclicity.

Key words: *lactating cows, chronic endometritis, gonadopathies, ovosalpingitis, follicular cysts, morphofunctional formations, ovarian hypotrophy.*

Структура дисфункцій гонад корів з хронічними гінекологічними патологіями

С. О. Сідашова[1]✉, Б. В. Гутий[2], М. М. Ільчишин[3], В. Б. Тодорюк[4], Т. В. Мартишук[2]

[1]ГО "Всеукраїнська Рада Жінок Фермерів", м. Одеса, Україна
[2]Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

[3]Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна
[4]Інститут біології тварин НААН, м. Львів, Україна

Метою науково-виробничого дослідження було визначення структури дисфункцій гонад у лактуючих корів з хронічними ендометритами в анамнезі за морфофункціональними або патоморфологічними показниками, отриманими в умовах промислових підприємств з допомогою in vivo диференційної пальпаторної діагностики. Серед чотирьох стад незапліднених корів (n = 552) різних молочних порід (українська червона молочна, українська чорно-ряба молочна і айрширська) було встановлено 2,94 % (P < 0,001) тварин із незворотною симптоматичною неплідністю з симптомами хронічних злипливих овофоритів або овосальпінгітів (латеральної або білатеральної локалізації). 48,86 % досліджених самиць мали в яєчниках характерні дегенеративні зміни тканин фолікулярного шару (P < 0,001), зокрема серед них переважали фолікулярні кісти (одиночні або дрібні множинні: 93,45 %, P < 0,001), що свідчило про порушення гормональної функції гонад з вираженим дефіцитом секретування прогестерону. Аналіз пальпаторних даних показав значне поширення серед корів симптомів гіпотрофічних змін тканин яєчників, а саме: тенденцію до значної гіпотрофії як зовнішнього, так і внутрішнього шару тканин – 64,96 %. Пальпаторним диференційним дослідженням встановлено, що у 48,20 % корів з хронічними ендометритами в анамнезі відновилися морфофункціональні показники яєчників, а саме: встановлені дозріваючі або дозрілі фолікули у 68,85 % самиць (фолікулярну фазу статевого циклу), а у 31,15 % – типове жовте тіло циклу (P > 0,05). Експериментально встановлено значні коливання у межах поширення різних морфофункціональних або патологічних ознак змін у будові гонад корів, які утримувались в різних виробничих умовах. Таким чином, диференційна пальпаторна in vivo діагностика засвідчила значне поглиблення рівня поліморфізму яєчників у корів з хронічними гінекологічними патологіями, що потребує удосконалення методичних підходів добору адекватних схем терапії і відповідних удосконалень гормональних засобів регулювання статевої циклічності.

Ключові слова: *лактуючі корови, хронічні ендометрити, гонадопатії, овосальпінгіти, фолікулярна кістозність, морфофункціональні утворення, гіпотрофія яєчників.*

Вступ

Виробництво молока в умовах великих промислових комплексів наразі є широко розповсюдженою практикою вирішення продовольчої безпеки країн із розвиненою економікою. Експлуатація дійного стада в умовах таких підприємств дає значне технологічне навантаження на організм лактуючих корів, загострюючи наслідки біологічного конфлікту між фізіологічними потребами підтримки гомеостазу організму тварини і генетично закріпленою здатністю до продукування значно більшого об'єму молока, ніж потрібно для вигодовування теляти. Дослідження великої кількості вітчизняних і зарубіжних науковців підтверджували приклади клінічних проявів маніфестацій такого біологічного конфлікту, що продемонстровано симптомами поліорганних гінекологічних хвороб з хронічною течією та різноманітною етіологією (West, 1990; Erickon, 2010; Buhrov, 2013; Sidashova et al., 2018; Skovorodin et al., 2019; Sidashova et al., 2024). Зниження рівня фертильності у високопродуктивних корів сучасних молочних порід стало характерною ознакою цього симптомокомплексу, який у виробництві часто визначається тваринниками як стан тривалої анафродизії (відсутності статевої циклічності корів) або наявності неповноцінних циклів з низькою результативністю штучного запліднення (Sidashova & Humennyi, 2016; Sidashova & Kovtun, 2017; Sidashova et al., 2018).

В ключовій ланці даних щодо гінекологічних патологій лежать гонадопатії, що формують симптоматику дисфункцій яєчників лактуючих корів, яка в практичному скотарстві останніми роками зростає і за даними літературних джерел все більше впливає на підвищення собівартості молочного виробництва за рахунок додаткових витрат медикаментозних засобів і ветеринарного супроводу (Erickon, 2010; Omelianenko, 2013; Ordin, 2016; Skovorodin et al., 2022). Ефективність нормалізації статевої функції та її регулювання залежить від адекватної діагностики фізіологічного, морфофункціонального або патоморфологічного стану яєчників корів на перших етапах гінекологічної терапії або гормонально-стимулюючої медикаментозної обробки самиці. Численні дані досліджень з анатомії, фізіології та клінічних станів різних патологічних змін гонад корів наводяться в літературі постійно, але аналіз показує значну суперечливість параметрів визначення норми або патології яєчників у корів, які утримуються в різних умовах, значні відмінності у прогнозуванні ефективності терапевтичних або стимулюючих методів впливу на генеративну або ендокринну функції яєчників.

Яєчники (ovarium, s. oophoron) являють собою статеві залози (парний орган), де утворюються, розвиваються і дозрівають яйцеклітини. В них також утворюються статеві гормони – естрадіол, естрон, естріол і гормон жовтого тіла – прогестерон. У корів яєчники найчастіше мають овально-подовжену форму, з наступними морфометричними параметрами: довжина – 2–4 см, ширина – 1–2, товщина – 1,5–2 см (Buhrov, 2013). В інших публікаціях наводяться такі дані розмірів яєчників корів: від 2,0×1,5×1,5 до 4,0×3,0×3,0 см (Baban et al., 2016). За лабораторними випробуваннями ряду авторів, вага одного яєчника в нормі може лежати в межах 5–8 г, але інші дослідники наводять менші або більші значення, що свідчить про значний вплив паратипових чинників на цей параметр (Erickon, 2010; Tolsma, 2016; Baban et al., 2016). Зовні яєчники вкриті зачатковим епітелієм із кубічних клітин. Внутрішню частину поділяють на зони: зовнішню (коркова фолікулярна, паренхіматозна) і центральна (мозкова, судинна), яка складається з пухкої сполучної тканини, судин, нервів, м'язових волокон (Buhrov, 2013). Дослідження зарубіжних і вітчизняних науковців довели вирішальну роль яєчників у ланцюгу сукупних змін репродуктивного циклу в організмі самиці великої рогатої худоби (ВРХ), бо за відсутності зрілої овульованої яйцеклітини подальший розвиток зародка унеможливлюється (Omelianenko, 2013).

Літературні джерела наводять численні дані щодо коливань показників морфологічного, функціонального або патологічного стану гонад корів, у переважній

більшості публікацій висвітлюються зміни клінічного стану яєчників за різних форм симптоматичної неплідності корів (Buhrov, 2013; Omelianenko, 2013; Baban et al., 2016; Sidashova, 2017; Roman et al., 2020). У перебігу фізіологічного статевого циклу дослідники спостерігають прояв морфофункціональних ознак яєчників, які залежать від розвитку фолікулів або жовтих тіл, що значно змінює морфометричні параметри органів і є проявом видового поліморфізму (West, 1990; Omelianenko, 2013; Tolsma, 2016; Roman et al., 2022).

Збільшення рівня хронічних гінекологічних захворювань серед молочної худоби у промисловому секторі скотарства потребує більш детального вивчення клінічного стану яєчників корів у режимі реального часу для надання адекватної *in vivo* діагностики, від якої залежить ефективність відновлення репродуктивної функції самиць ВРХ. Наприклад, серед науковців залишаються відкритими суперечки щодо фіксованого часу встановлення термінів початку або кінця статевої охоти у корів, які утримуються в різних умовах (Buhrov, 2013; Roman et al., 2020). Морфофункціональні зміни тканин яєчників за впливу хронічних деструктивних або дегенеративних змін потребують диференційної діагностики з урахуванням динаміки патологічних процесів (Sidashova & Kovtun, 2017; Sidashova, 2018). Це ще більше ускладнює розуміння патологічних змін таких динамічних органів, як яєчник, та прогнозу ефекту терапії.

Мета дослідження

Метою нашого науково-виробничого дослідження в умовах промислових молочних комплексів було визначення структури дисфункцій гонад лактуючих незапліднених корів, які в анамнезі мали хронічні гігекологічні захворювання. Для виконання поставленої мети нами були розроблені та здійснені такі завдання:

- проведено аналіз літературних даних;
- здійснено добір дослідних груп корів в чотирьох молочних підприємствах різних областей України;
- проведено комплексне гінекологічне обстеження (відповідно до загальної схеми дослідження на рис. 1) кожної групи корів з реєстрацією симптомів хронічних ендометритів та даних диференційної *in vivo* пальпації клінічного стану яєчників з використанням методики візуалізації даних пальпаторної діагностики (Sidashova, 2018; Sidashova et al., 2019);
- проведено узагальнення даних та структуризацію результатів з морфофункціональних або патоморфологічних змін тканин яєчників корів;
- проведено порівняльно-структурний та статистичний аналіз даних з визначенням біометричних показників і кореляційних зв'язків за методикою (Povod et al., 2015);
- здійснені висновки та обговорення результатів.

Матеріал і методи досліджень

Експериментальну частину науково-виробничого дослідження проводили за аналогічною методикою, представленою у наших попередніх публікаціях (Sidashova, 2017; Roman et al., 2020; 2022; Sidashova et al., 2024) в чотирьох промислових господарствах різних областей України, які входили до складу АПК провідних молочних підприємств свого регіону. Умови утримання, годівлі і експлуатації тварин кожного господарства мали відмінності у організації виробництва і менеджменту стада, але у всіх підприємствах зоогігієнічні умови відповідали сучасним вимогам, раціони розроблялись відповідно до зоотехнічних нормативів годівлі високопродуктивних корів з контролем основних показників поживності, енергії та вмісту важливих інгредієнтів (вітаміни, амінокислоти, мінеральні мікро- і макроелементи). Все поголів'я було забезпечено санітарно-ветеринарним супроводом та охоплене профілактичними вакцинаціями відповідно до чинних ветеринарних документів (Buhrov, 2013). Під час проведення досліджень жодна тварина не постраждала, було дотримано вимог безпечної поведінки з тваринами (Buhrov, 2013). Реєстрація даних науково-виробничого дослідження проводилась у такому порядку (тут і далі):

№ 1 – Одеська область, українська червона молочна (УЧМ) порода з середньорічною продуктивністю 5 800 кг молока за стандартну лактацію;

№ 2 – Сумська обл., українська чорно-ряба молочна (УЧРМ) порода з продуктивністю 9 500 кг молока;

№ 2 – Дніпропетровська обл., українська чорноряба молочна порода, продуктивність 5 900 кг молока;

№ 3 – Полтавська обл., айрширська порода з продуктивністю 6 000 кг молока.

В кожному господарстві відповідно до схеми досліджень було проведено добір методом періодів груп незапліднених корів за принципом "мале стадо": вік корів коливався від першої до 6-ї лактацій, термін від отелення – понад 91 день. Зоотехнічні дані відбирали з комп'ютерних баз обліку кожного господарства, анамнестичні – з даних обліку акушерсько-гінекологічної диспансеризації ветеринарної служби. Дані попереднього гінекологічного обстеження корів наведені у наших попередніх публікаціях, у даному дослідженні використані результати диференційного пальпаторної діагностики клінічного стану яєчників лактуючих корів із встановленням відмінностей у структурі дисфункцій в кожному з господарств, відповідно до рекомендацій (Sidashova, 2018).

Для диференційної діагностики симптомів хронічних злипливих патологій тканин у ділянці "яйцевід–яєчник", яка має анатомічно обумовлені обмеження щодо УЗД обстеження ознак хронічних склеротичних процесів у прозорі яйцеводів, проводили пальпацію за модифікованою методикою, рекомендованою українськими дослідниками і показаною у наших попередніх публікаціях (Sidashova, 2017; 2018; Sidashova et al., 2019). Особливості стадіального та клінічного стану тканин яєчників проводили з використанням методики візуалізації даних пальпаторного обстежен-

ня з використанням об'ємних моделей гонад (Sidashova, 2017; 2018).

Отримані дані в кожному господарстві були зафіксовані, узагальнені, статистично оброблені та структуровані (Zakon Ukrainy, 2022). Аналітичну частину дослідження проводили з використанням структурно-порівняльного і статистичного методів.

Результати та їх обговорення

Підсумовані дані пальпаторної діагностики *in vivo* клінічного стану яєчників лактуючих корів з чотирьох досліджених підприємств (n = 552) наведено в таблиці 1. Відповідно до завдань науково-виробничого дослідження, нами було встановлено кількість випадків симптоматичного хронічного безпліддя – деструктивних і дегенеративних змін яєчників досліджених корів. Перед диференційною діагностикою гонад всі обстежені самиці були піддані УЗ-скануванню тканин і порожнини матки, для встановлення ознак хронічних ендометритів з прихованою симптоматикою у всіх обстежених корів в анамнезі були виявлені різні форми ендометритів та один або декілька курсів гінекологічної терапії, що було детально показано у наших попередніх публікаціях (Sidashova & Humennyi, 2016; Sidashova & Kovtun, 2017; Sidashova et al., 2024).

Таблиця 1

Результати *in vivo* діагностики клінічного стану гонад лактуючих корів з хронічними гінекологічними патологіями, n = 552

Господарство	n	Клінічний стан тканин гонад *in vivo**					
		Фізіологічний стан**		Дегенеративні зміни		Склеротичні зміни	
		гол.	%	гол.	%	гол.	%
№ 1	199	148	74,37	40	20,10	11	5,53
№ 2	40	13	32,50	27	67,50	0	0,00
№ 3	104	44	42,31	57	54,81	3	2,88
№ 4	209	93	44,50	109	52,15	7	3,35
Середнє (M ± m)			48,20 ± 9,03^{a}		48,86 ± 10,09^{b}		2,94 ± 1,14^{c}

Примітка: * – диференційна пальпаторна методика з візуалізацією даних (тут і далі); ** –морфофункціональні утворення яєчників фолікулярної або лютеїнової стадії статевого циклу (фолікули або ЖТ); *a-b; a-c* (P < 0,001), при Ō = 2,275; CV = 177,372; td = 4,994

По-перше, структурно виокремлено групу корів, які мали незворотні патології тканин в ділянці "яйцевід–яєчник", які давали негативний прогноз відтворення самиці, а саме: пальпаторні *in vivo* симптоми склеротичних змін тканин (рис. 2), які призводили до повної втрати фертильності внаслідок злипливих процесів у прозорі слизовових оболонок яйцеводу, котрі у більшості випадків мали поліорганну патологію, тобто "хронічний овосальпінгіт" (латерально розташований або білатерально). В нашому дослідженні таких тварин у середньому було 2,94 % (P < 0,001), але треба звернути увагу, що такі склеротичні зміни тканин можна було діагностувати уже на стадії незворотних хронічних злипливих процесів, які вже не піддаються терапії і свідчать про необхідність вибраковування корови. Крім того, постановка такого діагнозу *in vivo* за використання УЗ-сканера неможлива внаслідок апаратних обмежень приладу, що потребує від фахівців володіння диференційною пальпаторною методикою, як підкреслено в літературних джерелах (Sidashova, 2018; Sidashova et al., 2019). При цьому варто зауважити, що морфологічно і морфометрично гонади в склеротично зміненому стані можуть виглядати як варіант поліморфізму органів, але збір всіх пальпаторних параметрів і симптомів дозволяє фахівцю ставити кінцевий діагноз, який суттєво зменшує виробничі витрати на гормональні схеми стимуляції безплідних корів, що показано у низці досліджень (Iablonskyi, 2011; Roman et al., 2020).

Окремо було виділено фізіологічні ознаки тканин яєчників, придатних для подальшого відтворення, у профілі узагальнених даних 48,20 % незапліднених дійних корів з лактаційним періодом понад 91 день під час дослідження мали фізіологічний стан яєчників: фолікулярної або лютеїнової стадії статевого циклу, що характеризувалось наявністю відповідних стадіальних морфофункціональних утворень, пальпованих на поверхні. Пальпаторні дані були візуалізовані прикладом структурування профілю шляхом створення об'ємних моделей, які дозволяють більш ефективний рівень обговорення результатів серед фахівців в умовах реального часу і дистанційно, що було показано у наших попередніх публікаціях (рис. 6) (Roman et al., 2022).

Наступним за кількістю у структурі дисфункцій яєчників у нашому дослідженні було встановлено дегенеративні зміни фолікулярних тканин яєчників, а саме кістозне переродження (48,86 %, P < 0,001).

Результати пальпаторної *in vivo* діагностики показали, що видовий рівень поліморфізму яєчників корів, характерний для корів у фізіологічному стані репродуктивної системи (стадіальні зміни морфометрії і мофології), значно поглиблюються в результаті негативного впливу хронічних гінекологічних патологій, особливо зважаючи на токсикогенну дію тривалих запальних процесів в тканинах матки (катаральні, гнійні, серозно-катаральні та інші змішані патології), про що в літературних джерелах часто надають дані вітчизняні і зарубіжні автори (Ordin, 2016; Skovorodin et al., 2022).

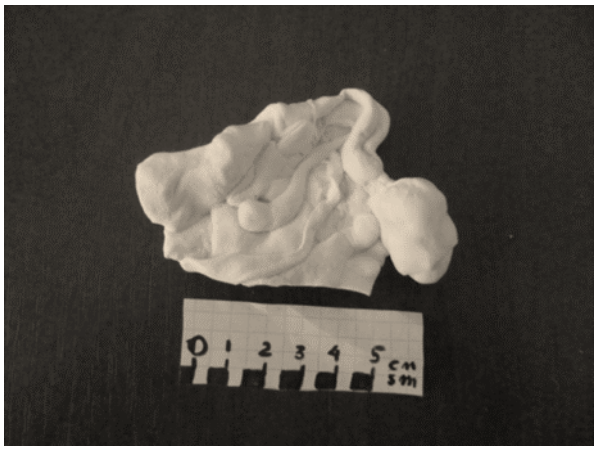


Рис. 2. Візуалізація об'ємної моделі анатомічної ділянки репродуктивного тракту неплідної корови "яйцевід–яєчник" з демонстрацією пальпаторних даних хронічного злипливого правостороннього овосальпінгіту: характерні склеротичні зміни тканин яєчника, яйцеводу та прилеглих тканин, що призвели до втрати функціональності ділянки статевого тракту: об'єм яйцеводів збільшений, тактильно твердий, анатомічна рухливість яєчника різко зменшена



Рис. 3. Макропатологоанатомічний препарат яєчника високопродуктивної корови з множинними фолікулярними кістами різного розміру (від 1 до 2,5 см у діаметрі). Оболонка кіст щільна, не піддається тиску, що свідчить про тривалий час формування патологічних дегенерацій тканин

Джерело: фотоархів автора (з архіву Лабораторії трансплантації ембріонів "Полтаваплемсервіс")

В 48,86 % в середньому у корів діагностували дегенеративні зміни тканин яєчників у вигляді різноманітних кістозних утворень (рис. 3). Кістозні зміни на поверхні яєчників діагностуються чітко, свідчать про те, що вже тривалий час клітини фолікулярного шару гонад піддавались шкодочинному впливу факторів різної етіології, бо більшість дослідників сходяться на думці, що причини утворення кіст яєчників на сьогодні не вивчені, що потребує подальшого дослідження (Roman et al., 2020). Інші джерела говорять про те, що кістозність яєчників є фізіологічним захисним станом організму, особливо високопродуктивних корів, від понаднормового навантаження (Buhrov, 2013). Ряд дослідників вважають, що кістозність яєчників свідчить про гормональні збої у напруженому метаболізмі самиць на піку лактації і є тимчасовим явищем, яке має тенденцію до самовідновлення до фізіологічної норми в ході зниження лактаційного напруження організму (Iablonskyi, 2011). Наші дослідження у попередні роки показали тенденцію до достовірного росту кістозності яєчників серед корів різних молочних порід, особливо часто корелююче з високим рівнем голштинізації генотипу тварин (Roman et al., 2020).

Дані таблиці 2 показують структуру розподілу різних варіантів патології кістозності гонад залежно від походження тканин кістозних дегенерацій.

Таблиця 2

Результати *in vivo* діагностики клінічного стану гонад з дегенеративними змінами у лактуючих корів з хронічними гінекологічними патологіями, n = 233

Господарство	n	Діагностовано *in vivo** гонадопатії з дегенераціями:			
		Фолікулярні кісти **		Лютеїнові кісти	
		гол.	%	гол.	%
№ 1	40	38	95,00	2	5,00
№ 2	27	27	100,00	0	0,00
№ 3	57	47	82,46	10	17,54
№ 4	109	105	96,33	4	3,67
Середнє (M ± m)			93,45± 3,81^a		6,55 ± 3,82^b

Примітка: ** – фолікулярні одиночні кісти великого розміру (>2 sm) і дрібні множинні кісти (полікістоз); *a-b* (P < 0,001), при Õ = 7,624; CV = 116,354; td = 16,118

Наше диференційне обстеження гонад показало, що у середньому 93,45 % випадків кістозності мають симптоми фолікулярних дегенеративних змін, а саме: дозріваючі фолікули не переходять у фізіологічну стадію овуляції та виходу яйцеклітини до прозору воронки яйцеводу з подальшим заплідненням, а внаслідок недостатньо вивчених гормональних збоїв, тканини оболонки фолікулу змінюються, стають грубшими і непридатними для подальшого роз'єднання клітин і виходу яйцеклітини. Внаслідок цих патологічних процесів, яйцеклітина гине в порожнині фолікулярної кісти. Об'єм порожнини кісти, якщо вона оди-

ночна або 2–3, збільшується, внутрішній тиск на тканини теж, живлення органа погіршується. За даними ряду досліджень, було відмічено, що склад кістозної рідини істотно відрізняється від біохімічного складу вмісту фолікулу, але лабораторні дослідження цього етапу фрагментарні (Roman et al., 2020). На рисунку 3 показано зовнішній вигляд патологоанатомічного препарату, де видно декілька великих фолікулярних кіст на поверхні яєчника корови. Особливість таких дегенеративних патоморфологічних змін – з плином часу клінічний стан переходить до незворотного: оболонка стає дуже щільною, тиск кістозної рідини травмує тканини внутрішньої теки фолікулу, стискує кровоносні судини, значно погіршує гемодинаміку, живлення клітин органа, збільшує внутрішню інтоксикацію всіх тканин. Внаслідок цього часті кістозні стани призводять до руйнації чутливих тканин фолікулярного шару яєчника та втрати генеративної і гормональної функцій органа.

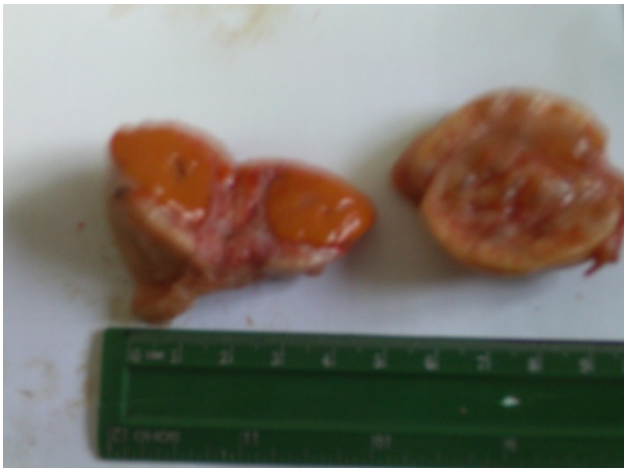


Рис. 4. Макропатологоанатомічний препарат морфометрично і морфофункціонально типових яєчників здорової фертильної корови: зліва – типове жовте тіло середини статевого циклу (характерний колір і консистенція лютеїнової тканини на розтині, видно чітку стуктуру фізіологічного каналу в середині тимчасової залози); справа – характерний за морфометричними показниками парний яєчник, який у будові фолікулярного шару має множинні везікулярні дрібні недозрілі фолікули. Парні гонади у розтині



Рис. 5. Макропрепарат яєчника корови з вираженими анатомічними ознаками гіпотрофічних змін фолікулярного шару внаслідок тривалої гіпофункції (анафродизії): помітно зменшені морфометричні параметри гонади, зменшена кількість везикулярних фолікулів, в'ялість тканин, зменшення об'єму органа (пласкість форми)

Джерело: фотоархів автора (з архіву Лабораторії трансплантації ембріонів "Полтаваплемсервіс")

Наше дослідження показало, що в структурі кістозності у досліджених корів превалювали фолікулярні форми дегенеративних гонадопатій, кіст жовтого тіла було виявлено лише 6,55 % серед усіх дегенерацій ($P < 0,001$). Наші дані не збігаються з літературними свідченнями, що показує значний вплив паратипових факторів на формування дисфункцій гонад і, водночас свідчить про необхідність пошуку удосконалених методичних підходів до диференційної діагностики кістозності у лактуючих корів (Sidashova et al., 2019; Roman et al., 2020). Можна передбачати, що в обстежених господарствах виявлено у корів гормональну диспропорцію яєчників у виробленні статевих гормонів у різні фази циклу: кількісно переважали гонадотропні гормони над секретуванням прогестерону. Цьому висновку відповідали й дані кількості корів з лютеїновою фазою статевого циклу, яка характеризувалась лютеїновими морфофункціональними утвореннями в одному з яєчників, що показано в таблиці 3 (для господарств № 1, 2 і 4).

Дані таблиці 3 показують, що в структурі різних стад корів, які за пальпаторною оцінкою мали фізіологічний стан тканин яєчників, у більшості самиць встановлено фолікулярну фазу статевого циклу, а саме: від 6,44 до 92,3 % випадків морфофункціональні утворення були у вигляді фолікулів різного ступеня дозрілості (від везікулярних з діаметром до 1 см до дозрілих передовуляторних фолікулів з діаметром від 1,5 до 2 см (рис. 3).

Лише в господарстві № 3 було встановлено більше випадків перебування корів у лютеїновій фазі статевого циклу (68,18 %), але позитивних кореляційних зв'язків не було знайдено, що свідчило про істотний вплив на морфологію гонад паратипових чинників. Вивчення питань адекватної оцінки морфофункціональних утворень циклу гонад збільшує своє значення з огляду на широке використання гормональних стимулюючих препаратів, що підкреслено в численних літературних джерелах (Kharuta et al., 2009; Buhrov, 2013; Tolsma, 2016). Співвідношення кількісних показників корів з фізіологічно функціональними яєчниками у фолікулярній і лютеїновій фазах статевого циклу збігалося з масовими дослідженнями в інших стадах, наведеними нами у попередніх публікаціях (Sidashova et al., 2018; Roman et al., 2020; 2022).

В ході дослідження нами було виявлено значне поширення симптомів гіпотрофічних змін тканин яєчників у корів з хронічними ендометритами в анам-

незі: лише 35,04 % самиць мали тенденцію у морфометрії яєчників, близьку до видової норми у середньому (табл. 4).

Дані ряду авторів підкреслюють значне поширення патології гіпофункції гонад у високопродуктивних корів серед різних стад всіх молочних порід. Так, (Baban et al., 2009; Sidashova & Humennyi, 2016) наводять результати широкомасштабних досліджень молочних корів з гінекологічною патологією, серед якої 46,5 % припадало на гіпофункцію яєчників. Вітчизняні автори (Davydenko et al., 2013; Omelianenko, 2013) наводять дані української статистики, де різні форми гіпофункції становлять від 12 % до 70 %. За даними інших публікацій – гіпофункція яєчників у корів становить, наприклад: від 9–24 % або до 67,3 (Kharuta et al., 2009; Ordin, 2016). За даними ряду авторів гіпофункція яєчників на фоні інших гінекологічних захворювань корів може сягати до 73 % (West, 1990).

Таблиця 3

Результати *in vivo* діагностики клінічного стану гонад з морфофункціональними утвореннями у лактуючих корів з хронічними гінекологічними патологіями, n = 298

Господарство	n	Діагностовано *in vivo** морфофункціональний стан*			
		Фолікули**		ЖТ***	
		гол.	%	гол.	%
№ 1	148	130	87,84	18	12,16
№ 2	13	12	92,31	1	7,69
№ 3	44	14	31,82	30	68,18
№ 4	93	59	63,44	34	36,56
Середнє, (M ± m)			68,85 ±13,87[a]		31,15±13,87[b]

Примітка: ** – дозрілі або дозріваючі фолікули розміром від 1 см у діаметрі; *** – функціональні жовті тіла з близькою до типової морфометрією та морфологією; *a-b* (P > 0,05)

Таблиця 4

Результати *in vivo* діагностики клінічного стану гонад з гіпотрофічним станом тканин у лактуючих корів з хронічними гінекологічними патологіями, n = 552

Господарство	n	Діагностовано *in vivo** гіпотрофічний стан тканин гонад,			
		Морфометрія у нормі**		Виражені гіпотрофічні зміни тканин	
		гол.	%	гол.	%
№ 1	199	117	58,79	82	41,21
№ 2	40	17	42,50	23	57,50
№ 3	104	27	25,96	77	74,04
№ 4	209	55	26,32	182	87,08
Середнє, (M ± m)			35,04 ± 7,82		64,96 ± 9,96

Примітка: ** – дозрілі або дозріваючі фолікули розміром від 0,5 до 1,0 см у діаметрі; функціональні жовті тіла з типовою морфометрією та морфологією; *a-b* (P-тенд.), при Õ = 19,929; CV = 30,680; td = 2,098

Значне коливання у результатах дослідження різних груп тварин свідчать про вплив суб'єктивних факторів застосування різних методик обстеження і добору критеріїв, які потребують окремого науково обґрунтованого розгляду. Вірогідно, анатомо-фізіологічні особливості репродуктивної системи самиць великої рогатої худоби та інших видів роду Бовіс сприяють розвитку патогенезу подібних станів дисфункції, тому що за даними обстеження самиць буйволів – у них було виявлено 19,5 % яєчників із гіпофункцією (Erickon, 2010; Skovorodin et al., 2019). Дослідження більшості авторів свідчать про те, що гіпотрофічні зміни в тканинах яєчників молочних корів, як поширена патологія, має тенденцію до прогресування (Sidashova et al., 2018; Skovorodin et al., 2019; Skovorodin et al., 2022).

Дані, отримані в наших дослідженнях in vivo, в процесі динамічних змін яєчників, які фіксувались у визначений час статевого циклу, підтверджуються гістологічними результатами дослідження тканин яєчників забитих корів у експериментах інших авторів (Baban et al., 2009; 2016).

Зважаючи на те, що вказані автори наполягають на тому, що основною причиною гіпофункції яєчників корів були порушення годівлі та умов утримання самиць, варто звернути увагу на незначний вплив даних паратипових факторів у нашому дослідженні. Як у пальпаторному дослідженні, так гістологічному, було встановлено, що найбільш вираженою ознакою гіпофункції яєчників є відсутність росту фолікулів та атрезія, а також склеротичні зміни сполучнотканинної строми органу та судинної сітки. У низці досліджень описано виникнення таких же змін в яєчниках при гіпофункції (Omelianenko, 2013; Baban et al., 2016). Тому слід звернути увагу на особливість того, що склероз яєчників – розростання в яєчниках сполучної тканини із заміщенням функціональної, цей процес має незворотний характер.

Гістологічні дослідження яєчників корів із анамнезом анафродизії встановили на мікропрепаратах руйнування фолікулярних клітин з утворенням пікнотичних ядер, що пов'язане з атрезією фолікулів. Була спостережена складчастість фолікулярного шару, що пояснюється втратою внутрішніх фолікулярних кліт-

тин здатності до секреції, тому базальні клітини виділяють секрет у проміжках між ними. Гістологічно спостерігали відшарування фолікулярних клітин та вільне їх розташування у фолікулярній рідині, руйнування ооцитів і фолікулярних клітин з утворенням пікнотичних ядер. Такі процеси свідчать про втрату органом своєї функціональності (Kharuta et al., 2009; Baban et al., 2009; 2016). Наші дослідження теж показали, що пальпаторна діагностика з урахуванням особливостей диференційної методики надає можливість виявити подібні симптоми через тактильні відчуття: гіпотрофічні тканини яєчників мають інші контури, щільність і еластичність порівняно із здоровими тканинами, які мають фізіологічну гемодинаміку (Roman et al., 2020; 2022).

Літературні джерела підтверджують, що морфологічний аналіз з інноваційним методологічним підходом прижиттєвих досліджень у комплексі з цитологічними та патологоанатомічними дослідженнями є найбільш точним методом діагностики захворювань репродуктивних органів (Baban et al., 2009).

За даними вітчизняних науковців, явища відшарування і руйнування фолікулярних клітин з їх колагенізацією пов'язані з процесами атрезії фолікулів на тлі розвитку венозної гіперемії та жирової інфільтрації (Baban et al., 2016; Sidashova & Humennyi, 2016). Дуже схожі морфологічні зміни автори спостерігали серед 30–66 % фолікулів з ознаками атрезії, однак автори зазначали, що залишається незрозумілим патогенез процесів утворення базофільних включень у вигляді крапель біля шару везикулярних фолікулів.

Наявність в кровоносних судинах колагенових волокон можна було розцінювати як початковий процес склеротизації і зниження еластичності тканин з подальшою втратою, а відтак – падінням, функції нормальної гемодинаміки і зниження рівня живлення тканин яєчників. Дослідники підкреслювали значення процесу колагенізації навколо фолікулярних клітин як патологічного процесу атрезії везикулярних фолікулів. Автори вважали необхідним приділити увагу дослідженню саме патогенезу цих процесів, які є морфологічним підґрунтям гіпотрофічних змін гонад (Kharuta et al., 2009; Baban et al., 2016).

Ряд авторів зазначає, що диференційна діагностика явищ гіпотрофії або гіпоплазії тканин яєчників корів можлива лише за вивчення гістологічних препаратів. За їхніми даними – особливість мікрокартини на таких препаратах проявлялась у локалізації кровоносних судин переважно в ділянці воріт гонад і навкруги везикулярних фолікулів. Порівняно з гіпотрофією за гіпоплазії групи кровоносних судин були виражені дуже слабко, а у стінках виявлені колагенові волокна. Такі твердження потребують додаткових досліджень та порівняння даних, отриманих за різних методик.

Таким чином, огляд літературних джерел показав, що застосування наведеної методики візуалізації даних пальпаторної *in vivo* діагностики клінічного стану яєчників надає можливість виявити структуру дисфункцій гонадопатій у корів з хронічними гінекологічними патологіями. Це, наприклад, показано на рис. 6 для групи корів, які всі перебували на одній стадії початку лютеїнової фази статевого циклу, але відрізнялись значним поліморфізмом яєчників, що потребувало диференційного підходу у доборі схем терапевтичної або стимулюючої корекції.

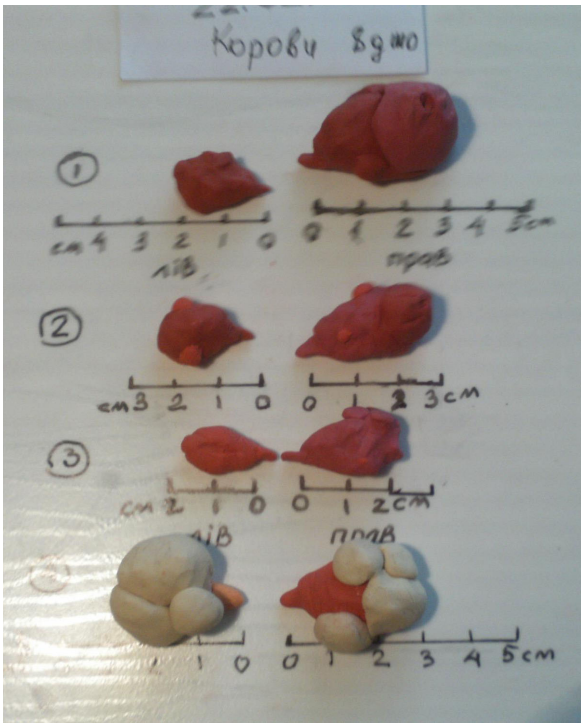


Рис. 6. Візуалізація даних пальпаторної діагностики клінічного стану яєчників лактуючих корів на 8-й день статевого циклу: 1 – нормотипове функціональне жовте тіло, 2 – незначно виражені гіпотрофічні зміни яєчників (відсутнє функціональне жовте тіло відповідного строку статевого циклу – морфологічний симптом дисфункції), 3 – значно виражені гіпотрофічні (гіпоплазія) зміни тканин яєчників корів без наявності морфофункціональних утворень, 4 – дегенеративні зміні фолікулярного шару яєчників – множинні фолікулярні дрібні кісти (діаметр найбільшої 1, 3 см)

Джерело: фотоархів автора (з архіву Лабораторії трансплантації ембріонів "Полтаваплемсервіс")

В літературних джерелах за останні десятиріччя підкреслюється багатьма вітчизняними та іноземними дослідниками недостатній рівень вивченості питань фізіологічної і патологічної морфології яєчників самиць великої рогатої худоби.

Зважаючи на отримані в ході науково-виробничого дослідження дані, можна зробити попередні висновки щодо необхідності удосконалення методичного підходу до первинної гінекологічної діагностики для корів, які мали у анамнезі хронічні ендометрити і потребують проведення біотехнологічних і ветеринарних заходів для регуляції статевого циклу.

Висновки

1. Застосування комплексного підходу до визначення клінічного стану яєчників у корів з хронічними ендометритами в анамнезі показало значне збільшення варіантів поліморфізму морфометричних, морфо-

функціональних або патоморфолічних показників за диференційної пальпаторної діагностики.

2. Есперимантально встановлено, що за диференційною *in vivo* діагностикою клінічного стану яєчників корів з гінекологічними патологіями у анамнезі виявлено 2,94 % випадків незворотної симптоматичної неплідності внаслідок хронічних злипливих сальпінгітів і овосальпінгітів (P < 0,001).

3. Експериментально встановлено, що 48,86 % корів мали дегенеративні зміни тканин яєчників, серед яких переважали випадки фолікулярної кістозності (93,45 %, P < 0,001), що свідчило про дефіцит секретування прогестерону жовтих тіл яєчників в стадах досліджених високопродуктивних корів.

4. Експериментально встановлено значне поширення серед обстежених корів тенденції до гіпотрофічних змін тканин яєчників на фоні інших гонадопатій, а саме: виражені симптоми гіпотрофії – у 64,96 % самиць.

5. Експериментально встановлено, що за діагностування *in vivo* у корів з хронічними ендометритами в анамнезі відновлювалась морфологія яєчників та їхня функція у 48,20 % випадках (P < 0,001), що показує генеративний і гормональний потенціал гонад та потребує більшої уваги до реєстрації проявів відновлення статевої активності в умовах промислових технологій виробництва.

6. Експериментально встановлено, що серед корів з функціонально активними яєчниками переважали самиці у фолікулярній фазі циклу (68,85 %) порівняно з тими, що перебували у лютеїновій фазі (31,15 %), що свідчило про потребу диференційного добору схем регулювання і стимуляції статевої активності.

7. Отримані дані показали необхідність подальших досліджень морфофункціональних і морфопатологічних профілів маточного поголів'я високопродуктивних молочних стад для оптимізації методик добору стимулюючих і терапевтичних заходів.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Baban, O. A., Kharuta, H. H., & Papchenko, I. V. (2009). Histolohichni zminy v yaiechnykakh koriv pry hipofunktsii. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 5, 26–31 (in Ukrainian).

Baban, O., Papchenko, I. V., Velbivets, M. V., & Lototskyi, V. V. (2016). Histostruktura yaiechnyki riznykh rozmiriv vid koriv z anafrodyziieiu. Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny, 25, 11–19. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvvm_2016_2_3 (in Ukrainian).

Buhrov, O. D. (2013). Vyiavlennia i vybirka koriv i telyts u statevii okhoti: metodychni rekomendatsii. Kh., IT NAAN (in Ukrainian).

Davydenko, V. M., Melnyk, V. O., & Zhuravel, M. P. (2013). Akusherstvo, Hinekolohiia i biotekhnolohiia vidt-vorennia tvaryn. Terminolohichnyi slovnyk. Mykolaiv (in Ukrainian).

Erickon, G. F. (2010). Ovarian anatomy and physiology. Biology and patholobiology. San Diego: Academic Press, 13–22.

Iablonskyi, V. A. (2011). Veterynarne akusherstvo, hinekolohiia ta biotekhnolohiia vidtvorennia tvaryn z osnovamy androlohii: Pidruchnyk. Vinnytsia: Nova knyha (in Ukrainian).

Kharuta, H., Plakhotniuk, I., & Baban, O. (2009). Dyferentsialna diahnostyka hipofunktsii i hipoplazii yaiech-nykiv u koriv. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 9, 34–37 (in Ukrainian).

Omelianenko, M. M. (2013). Zmina yaiechnykiv za riznoho stanu orhanizmu koriv. Veterynarna medytsyna Ukrayiny,9(211), 20–23 (in Ukrainian).

Ordin, Yu. M. (2016). Otsinka metodiv likuvannia koriv za deiakykh funktsionalnykh rozladiv yaiechnykiv. Zb. mat. nauk.-prakt. internet-konf. "Vyrishennia suchasnykh problem u veterynarnii medytsyni" (5-6 kvitnia 2016 r.). Poltava, 26–29 (in Ukrainian).

Povod, M. H., Nezhlukchenko, T. I., Papakina, N. S., Baranovskyi, D. I., Hyl, M. I., Khalak, V. I., Cheremysova, O. V., & Nezhlukchenko, N. V. (2015). Henetyka z biometriieiu. Praktykum. za red. profesora T.I. Nezhlukchenko. Kherson: OLDI-PLIuS (in Ukrainian).

Roman, L., Broshkov, M., Popova, I., Hierdieva, A., Sidashova, S., Bogach, N., Ulizko, S., & Gutyj, B. (2020). Influence of ovarian follicular cysts on reproductive performance in the cattle of new Ukrainian red dairy breed. Ukrainian Journal of Ecology, 10(2), 426–434. DOI: 10.15421/2020_119.

Roman, L., Sidashova, S., Danchuk, O., Popova, I., Levchenko, A., Chornyi, V., Bobritska, O., & Gutyj, B. (2020). Functional asymmetry in cattle ovaries and donor-recipients embryo. Ukrainian Journal of Ecology, 10(3), 139-146. DOI: 10.15421/2020_147.

Roman, L., Sidashova, S., Korejba, L., Ulyzko, S., Todorov, N., Popova, I., Chornyi, V., Kushnir, V., & Gutyj, B. (2022). Measuring of the heifers ovaries and probiotic defence of the mucous membranes. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 24(108), 69–74. DOI: 10.32718/nvlvet10810.

Roman, L., Sidashova, S., Korejba, L., Ulyzko, S., Todorov, N., Popova, I., Chornyi, V., Kushnir, V., & Gutyj, B. (2022). Measuring of the heifers ovaries and probiotic defence of the mucous membranes. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 24(108), 69–74. DOI: 10.32718/nvlvet10810.

Roman, L., Sidashova, S., Popova, I., Stepanova, N., Chornyi, V., Sklyarov, P., Koreyba, L., Gutyj, B. (2020). The impact of lateral localization of the procedure on the effectiveness of transplations of pre-implantation embryos in heifers-recipient. Ukrainian Journal of Ecology, 10(6), 121–126. DOI: 10.15421/2020_270.

Sidashova, S. O. (2017). Povnotsinnist statevoi tsyklichnosti remontnykh telyts v umovakh promyslovoho vyrobnytstva. Naukovo-informatsiinyi visnyk KhDAU, 9, 54–58 (in Ukrainian).

Sidashova, S. O. (2018). Metodychni pidkhody do orhanizatsii intensyvnykh treninhiv na robochomu

mistsi zoovet-spetsialistiv z pytan reproduktyvnoi biotekhnolohii tvaryn: Mat. 5 Mizhnarod. nauk.-prakt konf. «Suchasni aspekty tekhnolohii vyrobnytstva i pererobky produktsii tvarynnytstva». 25-26.10.2018. Mykolaiv, MNAU (in Ukrainian).

Sidashova, S. O., & Humennyi, O. H. (2016). Vplyv probiotychnoho zakhystu slyzovykh na funktsiiu yaiechnykiv lak-tuiuchykh koriv. Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny: zb. nauk. prats. Bila Tserkva, 2(130), 17–24. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvvm_2016_2_5 (in Ukrainian).

Sidashova, S. O., & Kovtun, S. I. (2017). Bilateralni ovuliatsii u koriv molochnykh porid: diahnostyka, poshy-rennia, praktychne znachennia. Rozvedennia i henetyka tvaryn: mizh vid. temat. nauk.zb. NAAN IRHT. K.: Ahrar-na nauka, 54, 169–178 (in Ukrainian).

Sidashova, S. O., Kovtun, S. I., & Scherbak, O. V. (2018). Ethological and morpho-functional features of sexual cyclicity at cows in conditions of industrial production of milk. Bulletin of Agricultural Science, 7, 42–47. URL: https://agrovisnyk.com/pdf/en_2018_06_07.pdf.

Sidashova, S. O., Shcherbak, O. V., Kovtun, S. I., & Trotskyi, P. A. (2019). Orhanizatsiia treninhu z diahnostyky stanu yaiechnykiv koriv i telyts za transplantatsii embrioniv. Chubynske (in Ukrainian).

Sidashova, S., Gutyj, B., Martyshuk, T., & Shnaider, V. (2024). Chronic latent inflammatory processes of reproductive organs of dairy cows. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(113), 202–211. DOI: 10.32718/nvlvet11330.

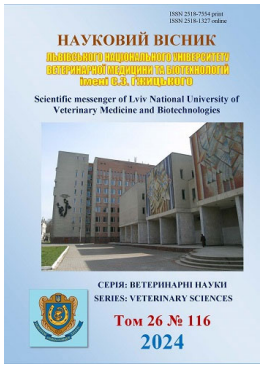
Skovorodin, E., Bogolyuk, S., & Yurina, A. (2022). Clinical, laboratory, and morphological diagnosis of diseases in the oviducts and paraovarian structures of cows. Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire, 86(3), 194–202. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794969.

Skovorodin, E., Mustafin, R., Bogoliuk, S., Bazekin, G., & Gimranov, V. (2019). Clinical and structural changes in reproductive organs and endocrine glands of sterile cows. Veterinary world, 13(4), 774–781. DOI: 10.14202/vetworld.2020.774-781.

Tolsma, F. H. (2016). The bovine reproduction cycle. Veepro magazine, 62(8), 15.

West, H. J. (1990). Effect on liver function of acetonaemia and the fat cow syndrome in cattle. Research in veterinary science, 48(2), 221–227. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2333429.

Zakon Ukrainy “Pro veterynarnu medytsynu” vid 13.12.2022 (iz zminamy vid 23.0.2023) URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1206-20#Text (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11603
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616.728.3-07:636.7

Practical approaches to the diagnosis of osteoarthritis

P. O. Vovchuk✉

Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine

Article info

Received 22.08.2024
Received in revised form 23.09.2024
Accepted 24.09.2024

Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Str., 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.
Tel.:+38-068-025-93-97
E-mail: pasha.vovchuk.2015@gmail.com

Vovchuk, P. O. (2024). Practical approaches to the diagnosis of osteoarthritis. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 20–26. doi: 10.32718/nvlvet11603

Osteoarthritis is a common chronic joint disease in dogs, characterized by the progressive development of pain, lameness, and a significant reduction in activity, which significantly impacts the quality of life of the affected animals. This disease develops gradually and can have various etiological factors, including trauma, genetic disorders, dysplasia, and obesity. Osteoarthritis is accompanied by changes in the osteochondral complex, including alterations in cartilage tissue, subchondral bone, synovial membrane, and periarticular structures. These pathological changes complicate the diagnosis of the disease and require the use of modern imaging techniques and laboratory tests. The application of contemporary diagnostic methods enhances the accuracy of osteoarthritis diagnosis and allows for detecting the disease at early stages. In particular, the Canine Osteoarthritis Staging Tool (COAST) should be noted, which includes a comprehensive approach to assessing the condition of the animal, encompassing both clinical symptoms and radiological changes. Radiography remains the primary imaging method, but its sensitivity at early stages is insufficient, limiting its use in detecting initial joint changes. Magnetic resonance imaging and computed tomography are more precise imaging methods that allow for detecting small osteophytes, subchondral changes, and other pathological processes that cannot be visualized using radiography. In addition to imaging methods, synovial fluid analysis plays a crucial role in diagnosing osteoarthritis, as it identifies inflammatory processes in the joints. Specifically, the assessment of inflammation biomarkers, such as C-reactive protein and hyaluronic acid, can be helpful in differentiating osteoarthritis from other inflammatory joint diseases. Despite significant progress in diagnosing osteoarthritis in dogs, certain limitations remain, related to the high cost and limited availability of modern imaging methods and biomarker analysis. This necessitates further research to improve early detection methods of osteoarthritis and to optimize treatment strategies, which will help improve the prognosis and quality of life for animals with this disease.

Key words: *dogs, osteoarthritis, diagnosis, radiography.*

Практичні підходи до діагностики остеоартриту

П. О. Вовчук✉

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

Остеоартрит є поширеним хронічним захворюванням суглобів у собак, що характеризується прогресуючим розвитком болю, кульгавості та значним зниженням активності, що суттєво впливає на якість життя тварин. Це захворювання розвивається поступово і може мати різні етіологічні чинники, включаючи травми, генетичні порушення, дисплазії та ожиріння. Остеоартрит супроводжується змінами в остеохондральному комплексі, що включають порушення в хрящовій тканині, субхондральній кістці, синовіальній оболонці та навколосуглобових структурах. Ці патологічні зміни ускладнюють діагностику захворювання та вимагають застосування сучасних методів візуалізації та лабораторних досліджень. Застосування сучасних діагностичних методів дозволяє підвищити точність діагностики остеоартриту і виявляти захворювання на ранніх стадіях. Зокрема, заслуговує особливої уваги інструмент для визначення остеоартриту у собак (COAST), який включає комплексний підхід до оцінки стану тварини, що охоплює як клінічні симптоми, так і рентгенологічні зміни. Рентгенографія залишається основним методом візуалізації, однак її чутливість на ранніх стадіях є недостатньою, що обмежує її застосування для виявлення початкових змін у суглобах. Магнітно-резонансна томографія та комп'ютерна томографія є більш точними методами візуалізації, що дозволяють вияв-

ляти дрібні остеофіти, субхондральні зміни та інші патологічні процеси, які не можуть бути візуалізовані за допомогою рентгенографії. Окрім візуалізаційних методів, важливу роль у діагностиці остеоартриту відіграє аналіз синовіальної рідини, який дозволяє визначити наявність запальних процесів у суглобах. Зокрема, оцінка рівня біомаркерів запалення, таких як С-реактивний білок та гіалуронова кислота, може бути корисною для диференціації остеоартриту від інших запальних захворювань суглобів. Незважаючи на значний прогрес у діагностиці остеоартриту у собак, залишаються певні обмеження, пов'язані з високою вартістю та обмеженою доступністю сучасних методів візуалізації та аналізу біомаркерів. Це обумовлює необхідність подальших досліджень для вдосконалення методів раннього виявлення остеоартриту та оптимізації лікувальних стратегій, що допоможе поліпшити прогноз та якість життя тварин з цим захворюванням.

Ключові слова: *собаки, остеоартрит, діагностика, рентгенографія.*

Вступ

Остеоартрит є найбільш поширеним хронічним захворюванням суглобів у собак, що характеризується прогресуючим запаленням суглобів з подальшою їх дегенерацією. Це значно впливає на якість життя тварини, викликаючи постійний біль, кульгавість та зниження активності (Summers et al., 2019). За даними досліджень, майже у 60 % собак протягом їхнього життя були діагностовані рентгенологічні ознаки остеоартриту, хоча лише 25 % мали при цьому клінічні симптоми (Mille et al., 2022; Coppola et al., 2024).

До основних етіологічних факторів остеоартриту належать травми, дисплазії, генетичні порушення, ожиріння та функціональне перевантаження суглобів. Важливо зазначити, що патогенетично остеоартрит охоплює багатофакторні зміни в остеохондральному комплексі та позаклітинному матриксі, що мають безпосередній вплив на діагностику захворювання. Розуміння цих патогенетичних змін є критично важливим для вдосконалення діагностичних методів. Одним із поглядів на виникнення остеоартриту є те, що з часом склад хряща змінюється, що робить його більш сприйнятливим до розвитку захворювання (Xia et al., 2014). Знижується толерантність до навантажень, що призводить до поверхневих змін (невеликі борозни вздовж осі руху суглобових поверхонь). Як наслідок цього процес – підвищується активність хондроцитів та продукція ними кількох прозапальних медіаторів і продуктів деградації матриксу, які сприяють змінам складу позаклітинного матриксу (ur Rehman et al., 2024).

Цей дисбаланс у складі матриксу сприяє катаболічній деградації, тимчасом як прозапальні агенти стимулюють проліферативну відповідь у синовіальній оболонці, що ще більше посилює прозапальну активність (Hügle & Geurts, 2017). Разом зі змінами в хрящі підвищується проліферація субхондральної частини кістки, що на ранніх стадіях призводить до більш пористої та стоншеної субхондральої пластинки (Intema et al., 2010). На пізніших стадіях хрящ продовжує деградувати, а хондроцити піддаються гіпертрофії або апоптозу. Ця прогресія супроводжується ремоделюванням кістки, а саме потовщенням субхондральної пластинки, утворенням кісткових кіст і периартикулярних остеофітів (Li et al., 2021). Цей погляд на патогенез підкріплює важливість використання різних методів діагностики остеоартриту, оскільки своєчасна діагностика та лікування є ключовими аспектами успішного ведення остеоартриту, що дозволить уникнути незворотних змін суглоба (Grubb, 2023).

Проте початкові зміни суглобу, що можуть з'являтися ще на доклінічних стадіях, сучасними діагностичними методами виявити практично неможливо. Клінічні стадії, що супроводжуються болем та призводять до інвалідності, діагностуються досить пізно, зокрема через те, що рутинний метод діагностики – рентгенографія – не здатна забезпечити достатню чутливість вузуалізації ранніх змін та виявити чітку кореляцію між змінами та клінічними симптомами. Відтак магнітно-резонансна томографія (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ), які дозволяють скоротити час діагностики від моменту початкових змін, стають все більш популярними методами візуалізації.

В Україні остеоартрит також широко поширений серед собак, особливо серед великих порід. Відповідно до результатів досліджень, частота захворювання складає 17 % серед німецьких вівчарок, 11 % – лабрадорів, 11 % – кане-корсо чи 9 % серед кадебо. Для порівняння, остеоартрит серед собак дрібних порід, таких як спаніель, такса, мопс та шпіц, траплявся не більше ніж у 3 % випадків (Yaroshevych et al., 2020). Проблема остеоартриту у собак в Україні обумовлена як генетичними факторами, що погіршуються внаслідок роботи неліцензованих розплідників, так і умовами утримання, зокрема недостатнім контролем ваги та неправильним харчуванням.

Незважаючи на поширеність остеоартриту у собак, досі не передбачені раціональні адаптовані та уніфіковані рекомендації для діагностки та лікування. Це призводить до гіпо- та гіпердіагностики, розбіжності стадіювання у різних спеціалістів, створює труднощі у виборі лікувальної тактики, що призводить до варіабельності результатів лікування. Сучасні підходи до ведення остеоартриту у собак включають мультидисциплінарний підхід, що поєднує фармакологічне лікування, фізіотерапію, контроль ваги та інноваційні методи, такі як терапія стовбуровими клітинами та моноклональні антитіла проти фактора росту нервів (NGF) (Mille et al., 2022).

У важких випадках усе зводиться до паліативного лікування чи хірургічного видалення суглоба. Висвітлення сучасних методів діагностики допоможе ветеринарним спеціалістам у прийнятті обґрунтованих рішень у підборі оптимального догляду за тваринами з остеоартритом.

Мета дослідження

Метою цієї статті є описати основні підходи та методи діагностики остеоартриту в собак.

Матеріал і методи досліджень

Для виконання поставленої мети був проведений систематичний огляд літератури, зосереджений на публікаціях, що стосуються діагностичних підходів до остеоартриту в собак. Пошук проводився в наукометричних базах даних, таких як PubMed, Google Scholar, Scopus та Web of Science, охоплюючи період з 2019 по 2024 рік. До аналізу включено рецензовані статті, що описують методи діагностики остеоартриту в собак. Основні критерії відбору включали актуальність тематики та новизну запропонованих діагностичних методів.

Результати

Точність діагнозу остеоартриту вимагає ретельної диференційної діагностики з іншими типами артритів, такими як ревматоїдний артрит, медикаментозний, ідіопатичний та травматичний. Ревматоїдний артрит у собак трапляється рідко та частіше виникає у собак малих порід і характеризується хронічним інфекційно-запальним процесом, що призводить до деформації суглобів. Медикаментозний артрит може бути викликаний проведеною вакцинацією чи прийомом антибактеріальних препаратів (цефалоспоринів, макролідів та пеніцилінів). Зазвичай супроводжується гострим запаленням. Ідіопатичний артрит включає в себе запальні захворювання суглобів без встановленої етіології, які часто пов'язані з супутніми захворюваннями, такими як неоплазії або аутоімунні розлади. Гострий травматичний артрит виникає внаслідок перенесеної травми і може бути ускладнений вторинними інфекціями.

Діагностика остеоартриту у собак є складним і багатокомпонентним процесом, який потребує використання різних методів для отримання загальної картини захворювання.

Інструмент для визначення остеоартриту у собак – COAST. Основними діагностичними інструментами, є Інструмент для визначення остеоартриту у собак (COAST – Canine Osteoarthritis Staging Tool), рентгенографія, ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія, артроскопія, аналіз синовіальної рідини та біомаркери остеоартриту.

Інструмент для визначення остеоартриту у собак – COAST – включає оцінку тварини власниками та ветеринаром, а також рентгенологічне обстеження для виключення інших патологій та підтвердження діагнозу. Цей інструмент є основою діагностики остеоартриту, а також важливий для переоцінки стану суглоба в складних випадках. Він включає оцінку за двома шкалами: оцінка собаки (окремо власниками та ветеринаром) та оцінку суглоба. Оцінка собаки власником передбачає заповнення анкети. З цією метою можуть бути використані Ліверпульський індекс остеоартриту в собак (LOAD), Коротка оцінка болю у собак (CBPI) чи Гельсінський індекс хронічного болю (HCPI-E2). Ветеринарний лікар під час оцінки собаки оцінює наявність факторів ризику, а також статичні та динамічні рухи за шкалою від "не порушені" до "сильно порушені". Оцінка проводиться за найбільш ураженим суглобом. При цьому враховуються біль під час маніпуляцій, обсяг рухів в ураженому суглобі, які можуть бути виконані, та результати проведеної рентгенографії. За результатами Інструменту для визначення остеоартриту у собак виділяють 4 стадії (табл. 1). Найвищий бал серед оцінок собаки чи суглоба визначає стадію остеоартриту для пацієнта (Cachon et al., 2018).

Таблиця 1
Стадії остеоартриту за результатам COAST

		Стадія COAST
Доклінічна стадія	0	Клінічно нормальна, немає ризиків ОА.
	1	Клінічно нормальна, ризики ОА
Клінічна стадія	2	Легкий ОА
	3	Середній ОА
	4	Важкий ОА

Доклінічні стадії остеоартриту (стадії 0–1) відрізняються наявністю чи відсутністю факторів ризику, що показані на рисунку 1.

Згідно з ретроспективним дослідженням, яке охопило 131 140 собак, що з 1998 по 2019 рік відвідували клініку у Сполучених Штатах Америки, було виявлено, що найважливішим фактором ризику для діагностики остеоартриту є вік, незалежно від розміру породи. Більш високі показники за шкалою оцінки фізичного стану були значною мірою пов'язані з ОА, але цей ефект був дуже малим і не завжди значущим у всіх досліджуваних породах, тож шкала оцінки фізичного стану не є надійним предиктором остеоартриту (Anderson et al., 2020).

Вплив стерилізації на загальний ризик остеоартриту зростав зі збільшенням маси тіла, особливо серед собак середніх та великих порід (вагою понад 14 кілограмів), і є нижчим у собак дрібних порід. Рання стерилізація підвищує ризик остеоартриту як для великих, так і для малих собак. Цей ризик поступово зменшувався з відкладеною до 2-річного віку стерилізацією (Hart et al., 2020).

Для визначення лікувальної тактики та повторної оцінки остеоартриту у собак використовується Інструмент для визначення остеоартриту у собак без рентгенографії (COASTeR – Canine Osteoarthritis Staging Tool excluding Radiography). Це гарантує, що вибір лікування та оцінка відповіді базуються на клінічних ознаках остеоартриту. Значне розходження стадій між COAST та COASTeR вимагає повторної пероцінки стадії остеоартриту.



Рис. 1. Фактори ризику остеоартриту у собак

Рентгенографія. Початкові стадії остеоартриту рентгенологічно не візуалізуються. Найлегше відслідковувати зміни на прикладі колінного суглоба. Першою зміною, яку можна побачити, є легкий негнійний синовіт, що супроводжується незначним збільшенням синовіальної маси зі зміною форми інтрапателярної жирової подушки. Після цього можна спостерігати вогнищеву дегенерацію суглобового хряща, що призводить до розширення суглобової щілини. Утворення остеофітів є ознакою прогресування дегенеративного захворювання. Після розриву краніальної хрестоподібної зв'язки вже через 3 дні розпочинається утворення остеофітів. Проте рентгенологічно вони стають помітними лише після осифікації, через 2 тижні після виникнення нестабільності колінного суглоба. Спочатку остеофіти візуалізуються на проксимальних та дистальних кінцях гребенів стегнової борозни (рис. 2), а пізніше – на медіальній та латеральній поверхнях стегнових та великогомілкових виростків, а також на надколінку.

Ентезофіти утворюються в місцях прикріплення вставки хрестоподібних та колатеральних зв'язок. Оцінка змін у кількості та розмірах навколосуглобових остеофітів є більш надійною для оцінки ступеня дегенерації суглоба, ніж оцінка субхондрального склерозу, внутрішньосуглобової мінералізації або об'єму синовіального випоту. Варто пам'ятати, що синовіальний випіт та компресія інтрапателлярної жирової подушечки є підтвердженими ознаками нестабільності колінного суглоба.



Рис. 2. Рентгенограма колінного суглоба кане-корсо в медіалатеральній проекції з діагностованим розривом передньої хрестоподібної зв'язки. Кульгавість спостерігалась протягом 6 місяців. Стрілками позначені остеофіти на каудальній поверхні виростків стегнової кістки, на каудальній та краніальній частині плато великогомілкової кістки, а також на дистальній частині колінної чашечки (фото з особистого архіву)

Для ранньої ідентифікації остеофітів стегнової борозни можуть бути використані специфічні рентгенологічні проекції. До них належать: зігнута медіолате-

ральна, краніомедіально-каудолатеральна та каудомедіально-краніолатеральна. Наявність сублюксації є індикатором ризику розвитку дегенеративних захворювань кульшового суглоба (рис. 3).



Рис. 3. 2-річна собака породи мальтійська болонка з ознаками білатерального коксартрозу внаслідок несвоєчасно діагностованої дисплазії кульшових суглобів (фото з особистого архіву)

Існує сильна кореляція між індексом дистракції, кількісною мірою підвивиху та розвитком дегенеративного захворювання. Ймовірність розвитку дегенеративного захворювання також залежить від породи собаки, оскільки порогове значення індексу дистракції (нижче якого захворювання малоймовірне) є специфічним для кожної породи. Порогове значення індексу дистракції для німецької вівчарки становить 0,3, а для лабрадора-ретривера та ротвейлера він є вищим – 0,4 (Thrall, 2018).

Комп'ютерна томографія. Комп'ютерна томографія – важливий інструмент для візуалізації остеоартриту у собак, що надає змогу досліджувати складні суглоби, такі як ліктьовий (Kunst et al., 2014), де анатомічне накладання може ускладнювати тлумачення результатів звичайної рентгенографії та виявляти кісткові зміни на ранніх стадіях. Основні переваги КТ перед рентгенографією включають можливість виявлення дрібних остеофітів, які можуть бути непомітними на звичайних 2D-рентгенограмах, і точну кількісну оцінку змін кісткової тканини. Недоліком є те, що комп'ютерна рентгенографія не дозволяє візуалізувати суглобовий хрящ без використання контрастного підсилення. Окрім того, доза опромінення вища порівняно з рентгенографією, що є важливим фактором при багаторазовому скануванні.

Магнітно-резонансна томографія. Магнітно-резонансна томографія стала першим методом, що дозволив візуалізувати хрящ і забезпечив високу роздільну здатність. Це дозволило провести комплексну оцінку всіх тканин суглоба. Експериментально було показано, що початкові стадії та прогресування остеоартрозу у собак, особливо при остеофітозі, найкраще відображались на МРТ (Ehmig et al., 2023). Завдяки МРТ були вперше виявлені ранні зміни, пов'язані з остеоартритом, а саме кістково-мозкові ураження. Окрім того, цей метод діагностики дозволяє вимірювати не тільки товщину суглобового хряща, а й прогресування уражень. При тривалому спостереженні з'ясувалося, що гіпертрофія хряща, що виникає внаслідок дестабілізації суглоба, може зберігатися до 3 років, перш ніж розпочнеться його стоншування. Значною мірою цей тип візуалізації залежить від обладнання та протоколів. До прикладу, при використанні товщини зрізу 1 см, здатність виявляти ураження хряща втрачається. Через те, що товщина хряща менша ніж у людей, це вимагає використання апаратів з високою напруженістю поля та тонших зрізів. Як і при комп'ютерній томографії, для чіткості знімків та зменшення кількості артефактів руху потрібен загальний наркоз (Alliston et al., 2018).

Ультразвукове дослідження. Ультразвукове дослідження є важливим інструментом для діагностики остеоартриту у собак, особливо на ранніх стадіях, коли рентгенологічні ознаки не візуалізуються або мінімальні. Це неінвазивний метод, що дозволяє детально вивчити м'які тканин суглобів. На початкових етапах остеоартриту ультразвукове дослідження може виявити негнійний синовіт зі збільшенням кількості рідини в суглобі. Це проявляється як гіпоехогенне збільшення рідини в суглобі. Синовіальна оболонка може виглядати злегка потовщеною та гіпоехогенною, що вказує на запалення. Вогнищева дегенерація хряща, що виявляється пізніше, має вигляд нерівності або стоншення хряща, що призводить до зменшення відстані між кістовими структурами на ультразвуковому дослідженні. Остеофіти на УЗД мають вигляд гіперехогенних утворів на краях кісток, що оточують суглоб. Ентезофіти, що виявляються у місцях прикріплення зв'язок до кістки та фактично є кістковими виростами, в процесі дослідження виглядають як гіперехогенні ділянки з потовщеними краями (Marino & Loughin, 2010).

Артроцентез. Додатковим діагностичним методом є пункція суглоба (артроцентез). Цінність має різновид отриманої синовіальної рідини, яка може бути серозною, гнійною чи фібринозною з можливими домішками крові. Для уточнення збудника зразки пунктату проходять якісне та кількісне мікробіологічне дослідження. Для остеоартриту характерні такі результати артроцентезу: збільшення кількості синовіальної рідини; зміна кольору синовіальної рідини, що може мати жовтуватий відтінок та бути менш прозорою; зміна в'язкості рідини, що пов'язано з втратою гіалуронової кислоти внаслідок дегенеративних змін в суглобі; помірний лейкоцитоз та підвищена кількість мононуклеарних клітин (лімфоцити, макрофаги); наявність уламків хряща, що також є ознакою його дегенерації.

Оцінка остеоартриту в собак важлива на всіх етапах їхнього життя – від цуценят до старших собак. На стадії життя цуценяти медичний огляд і перші щеплення є ідеальною можливістю для введення концепції COAST і знайомства власників з термінологією. В цей період також варто починати роз'яснювальну роботу з власниками щодо остеоартриту, зокрема про зменшення факторів ризику, а також обговорити плюси і мінуси стерилізації та визначати, чи є необхідність у профілактичній хірургії.

Для молодих дорослих собак регулярні медичні огляди допомагають оцінити стадію COAST/COASTeR для визначення індивідуальної базової лінії та відкриття обговорення щодо остеоартриту, особливо для порід, що в зоні ризику. Під час таких оглядів слід також обговорювати дієту та харчування, моніторити швидкість росту та масу тіла, визначати стан тіла та м'язової маси, розробляти план фізичних вправ і продовжувати навчання власників.

Для зрілих дорослих собак роз'яснювальна робота щодо остеоартриту стає ще важливішою. Щорічні ветеринарні огляди в цей період включають оцінку клінічних ознак остеоартриту, коротку роз'яснювальну роботу власникам і за потреби – рекомендацію подальшої оцінки COAST/COASTeR.

У старших собак частота візитів для оцінки остеоартриту збільшується. Враховуючи розмір породи та середню тривалість життя, слід проводити оцінку або переоцінку стану, щоб своєчасно виявляти та коригувати лікування остеоартриту (Cachon et al., 2023).

Маркери запалення. Біомаркери запалення відіграють важливу роль у діагностиці та моніторингу остеоартриту в собак. Вони дозволяють оцінити рівень запалення та відображають прогресування захворювання на молекулярному рівні. До основних маркерів запалення, які можуть проводитися рутинно, належать С-реактивний білок (СРБ) та рівень гіалуронової кислоти в синовіальній рідині.

СРБ є один із найбільш поширених і чутливих біомаркерів запалення. У собак підвищення рівень СРБ може вказувати на наявність активного запалення в суглобах, що є корисним індикатором для ранньої діагностики остеоартриту. Дослідження показують, що рівень СРБ корелює з тяжкістю захворювання і може використовуватися для моніторингу ефективності лікування (Pearle et al., 2004). Проте СРБ є неспецифічним маркером запалення, рівень якого може підвищуватися при різних запальних процесах. Це необхідно враховувати під час його використання.

Гіалуронова кислота є компонентом синовіальної рідини, яка виступає лубрикантом та поліпшує амортизацію. Внаслідок остеоартриту рівень гіалуронової кислоти може змінюватися, що відображає ступінь дегенерації суглоба. Підвищення рівня гіалуронової кислоти корелює з прогресуванням остеоатриту та може використовуватись для оцінки стадії захворювання (Sasaki et al., 2015). Специфічність цього методу може варіювати в межах 60–70 %, оскільки рівень гіалуронової кислоти може підвищуватися при інших запальних захворюваннях суглобів, що потребує диференційної діагностики.

Обговорення

Діагностика остеоартриту у собак потребує багатокомпонентного підходу через складну природу цього захворювання. Поєднання клінічних оцінок, методів візуалізації та аналізу маркерів запалення дозволяє забезпечити більш точну діагностику та стадіювання остеоартриту. Дослідження підкреслює важливість використання кількох діагностичних інструментів, таких як COAST та COASTeR, разом з новітніми методами візуалізації, як МРТ та КТ, для виявлення як ранніх, так і пізніх стадій остеоартриту. Ці інструменти, застосовані в комплексі, підвищують точність діагностики та покращують вибір відповідної терапевтичної тактики (Alves et al., 2023).

Результати показують, що інструменти COAST ефективно використовуються для визначення стадій остеоартриту та оцінки стану суглобів. Рентгенографія, хоч і залишається основним методом діагностики, має обмеження у виявленні ранніх змін, що робить необхідним застосування таких методів, як МРТ та КТ. Останні надають більш детальну інформацію про стан суглобових тканин і дозволяють виявити остеофіти та субхондральні зміни на ранніх стадіях.

Аналіз біомаркерів, таких як С-реактивний білок та рівень гіалуронової кислоти, відіграє важливу роль у діагностиці та моніторингу прогресування остеоартриту. Вони надають можливість оцінити рівень запалення, що є важливим для розробки індивідуалізованих терапевтичних стратегій.

Незважаючи на значні досягнення у діагностиці остеоартриту, залишається низка обмежень. Основним є висока вартість та обмежена доступність новітніх методів візуалізації, а також необхідність стандартизації використання біомаркерів. Подальші дослідження мають зосередитися на вдосконаленні методів ранньої діагностики, що дозволить поліпшити прогностичні результати лікування.

Висновки

Остеоартрит є поширеним хронічним захворюванням суглобів у собак, що потребує багатокомпонентного підходу до діагностики. Інструменти, такі як COAST та COASTeR, у поєднанні з методами візуалізації, як МРТ та КТ, забезпечують точніше стадіювання та моніторинг захворювання. Аналіз біомаркерів, таких як С-реактивний білок та рівень гіалуронової кислоти, відіграє важливу роль у діагностиці та визначенні ефективності лікування. Незважаючи на досягнуті успіхи, є обмеження, пов'язані з вартістю та доступністю новітніх діагностичних методів, що вимагає подальших досліджень для їх удосконалення та стандартизації. Своєчасна та точна діагностика є ключовою для оптимального лікування та поліпшення якості життя собак з остеоартритом.

Відомості про конфлікт інтересів

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів.

References

Alliston, T., Hernandez, C. J., Findlay, D. M., Felson, D. T., & Kennedy, O. D. (2018). Bone marrow lesions in osteoarthritis: what lies beneath. J Orthop Res. (2018) 36(7), 1818–1825. DOI: 10.1002/jor.23844.

Alves, J. C., Santos, A., & Carreira, L. M. (2023). A preliminary report on the combined effect of intra-articular platelet-rich plasma injections and photobiomodulation in canine osteoarthritis. Animals, 13(20), 3247. DOI: 10.3390/ani13203247.

Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies: a systematic review. Frontiers in veterinary science, 7, 220. DOI: 10.3389/fvets.2020.00220.

Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., Lascelles, B. D. X., Okumura, M., Sousa, P., ... & Group, C. D. (2018). Face validity of a proposed tool for staging canine osteoarthritis: Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST). The Veterinary Journal, 235, 1–8. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.02.017.

Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., Lascelles, B. D. X., Okumura, M., Sousa, P., ... & Van Ryssen, B. (2023). COAST development Group's international consensus guidelines for the treatment of canine osteoarthritis. Frontiers in Veterinary Science, 10, 1137888. DOI: 10.3389/fvets.2023.1137888.

Coppola, C., Greco, M., Munir, A., Musarò, D., Quarta, S., Massaro, M., Lionetto, M. G., & Maffia, M. (2024).Osteoarthritis: Insights into Diagnosis, Pathophysiology, Therapeutic Avenues, and the Potential of Natural Extracts. Current Issues in Molecular Biology, 46(5), 4063–4105. DOI: 10.3390/cimb46050251.

Ehmig, J., Engel, G., Lotz, J., Lehmann, W., Taheri, S., Schilling, A. F., ... & Panahi, B. (2023). MR-imaging in osteoarthritis: current standard of practice and future outlook. Diagnostics, 13(15), 2586. DOI: 10.3390/diagnostics13152586.

Grubb, T. (2023). Select drugs and compounds for canine osteoarthritis management. Today's Veterinary Practice, 36–41. URL: https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2023/06/TVP-2023-0708_OA_Drugs.pdf.

Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P., & Willits, N. H. (2020). Assisting decision-making on age of neutering for 35 breeds of dogs: associated joint disorders, cancers, and urinary incontinence. Frontiers in Veterinary Science, 7, 548304. DOI: 10.3389/fvets.2020.00388.

Hügle, T., & Geurts, J. (2017). What drives osteoarthritis–Synovial versus subchondral bone pathology. Rheumatol, 56, 1461–1471. DOI: 10.1093/rheumatology/kew389.

Intema, F., Hazewinkel, H. A., Gouwens, D., Bijlsma, J. W., Weinans, H., Lafeber, F. P., & Mastbergen, S. C. (2010). In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-meniscectomy model. Osteoarthritis and cartilage, 18(5), 691–698. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.004.

Kunst, C. M., Pease, A. P., Nelson, N. C., Habing, G., & Ballegeer, E. A. (2014). Computed tomographic identification of dysplasia and progression of osteoarthritis in dog elbows previously assigned OFA grades 0 and 1. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 55(5), 511–520. DOI: 10.1111/vru.12171.

Li, Y., Liem, Y., Dall'Ara, E., Sullivan, N., Ahmed, H., Blom, A., & Sharif, M. (2021). Subchondral bone microarchitecture and mineral density in human osteoarthritis and osteoporosis: A regional and compartmental analysis. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, 39(12), 2568–2580. DOI: 10.1002/jor.25018.

Marino, D. J., & Loughin, C. A. (2010). Diagnostic imaging of the canine stifle: a review. Veterinary Surgery, 39(3), 284–295. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2010.00678.x.

Mille, M. A., McClement, J., & Lauer, S. (2022). Physiotherapeutic Strategies and Their Current Evidence for Canine Osteoarthritis. Veterinary sciences, 10(1), 2. DOI: 10.3390/vetsci10010002.

Pearle, A., Scanzello, C., George, S. et al. (2004). Elevated C-reactive protein levels in osteoarthritis are associated with local joint inflammation. Arthritis Res Ther, 6(Suppl 3), 56. DOI: 10.1186/ar1391.

Sasaki, E., Tsuda, E., Yamamoto, Y., Maeda, S., Inoue, R., Chiba, D., Fujita, H., Takahashi, I., Umeda, T., Nakaji, S., & Ishibashi, Y. (2015). Serum hyaluronic acid concentration predicts the progression of joint space narrowing in normal knees and established knee osteoarthritis – a five-year prospective cohort study. Arthritis research & therapy, 17, 283. DOI: 10.1186/s13075-015-0793-0.

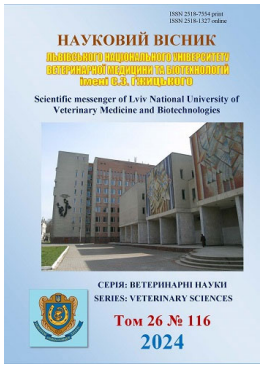
Summers, J. F., O'Neill, D. G., Church, D., Collins, L., Sargan, D., & Brodbelt, D. C. (2019). Health-related welfare prioritisation of canine disorders using electronic health records in primary care practice in the UK. BMC Vet Res., 15, 163. DOI: 10.1186/s12917-019-1902-0.

Thrall, D. E. (Ed.). (2018). Textbook of veterinary diagnostic radiology *(*7th ed.). Elsevier. DOI: 10.1016/C2016-0-00436-9.

ur Rehman, S., Iqbal, S., Shahid, M. U., Jahangir, M. S., & Malik, A. L. (2024). Cartilage: Structure, Function, and the Pathogenesis of Osteoarthritis. In Advancements in Synovial Joint Science-Structure, Function, and Beyond. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.1003264.

Xia, B., Di Chen, Zhang, J., Hu, S., Jin, H., & Tong, P. (2014). Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. Calcified tissue international, 95(6), 495–505. DOI: 10.1007/s00223-014-9917-9.

Yaroshevych, V. Yu., Kovalov, P. V., & Kovalova, L. O. (2020). Monitorynh poshyrennia osteoartrytu u sobak [Monitoring the prevalence of osteoarthritis in dogs]. BBK (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11604
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.5.09

Impact and consequences of lowly pathogenic bird influenza H9N2 on industrial layers

S. M. Senyushkin✉, A. V. Kolechko

Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine

Article info

Received 26.08.2024
Received in revised form 26.09.2024
Accepted 27.09.2024

Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Str., 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.
Tel.:+38-097-320-00-75
E-mail: sergiy.senushkin@gmail.com

Senyushkin, S. M., & Kolechko, A. V. (2024). Impact and consequences of lowly pathogenic bird influenza H9N2 on industrial layers. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 27–34. doi: 10.32718/nvlvet11604

Avian Influenza – is a disease that affects birds and mammals, including humans. It is caused by a virus that is highly capable of genetic and antigenic variations and has characteristic biological properties, including pathogenicity and replication among different species. In addition to its ability to infect animals and cause more or less severe diseases in them, the influenza virus can also spread among people and cause death. Avian influenza is a disease caused by the influenza virus in bird populations, particularly in poultry and commercial poultry, which leads to significant economic losses. Avian influenza virus is present in wild bird populations, especially waterfowl, where it is maintained and evolves and can be transmitted from them to domestic animals, including pigs and poultry. Therefore, poultry farms near water bodies and ponds are at increased risk as they may attract wild waterfowl and other migratory birds. Nevertheless, it is very important to emphasize that not all avian influenza viruses have the same ability to infect people. Here it is relevant to note the low-pathogenic avian influenza virus H9N2, which began spreading in Ukraine in 2021 and caused huge economic losses. The losses were caused by the emergence of an incomprehensible respiratory complex, reduced productivity in commercial and family flocks, deterioration in egg quality, and increased mortality of poultry with complicated etiology. Low pathogenicity avian influenza (LPAI) – means an infection of poultry or other birds caused by the influenza A virus. This complex disease is caused by viruses divided into several subtypes, H5 and H7, H9, but which do not fall under the definition of HPAI. They belong to the Orthomyxoviridae family and are segmented RNA viruses. Influenza A viruses based on hemagglutinin H are divided into 16 subtypes. In addition to the H antigen, influenza viruses have one of nine neuraminidase antigens (N). Each type of avian influenza virus has one hemagglutinin and one neuraminidase antigen, in any combination. The disease occurs worldwide, but different subtypes are more common in certain regions than others. Rheosartans have also begun to appear when a single cell is infected with different viruses. Since this infection is new in Ukraine and very dangerous for industrial poultry farming, I consider it expedient to study and highlight the growing problem.

Key words: *H9N2 low-pathogenic bird flu virus, productivity decline, damage to the reproductive system.*

Вплив і наслідки низькопатогенного грипу птиці H9N2 на промислову несучку

С. М. Сенюшкін✉, А. В. Колечко

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

Грип птиці (Avian Influenza) – це хвороба, яка уражає птахів та ссавців, у тому числі людей. Викликається вірусом, що вирізняється високою здатністю до генетичних та антигенних варіацій, а також володіє характерними біологічними властивостями, такими як патогенність і здатність до реплікації серед різних видів. Окрім здатності інфікувати тварин та спричиняти більш або менш тяжкі захворювання – один збудник викликає захворювання, симптоми та ступінь прояву якого можуть бути різні. Вірус грипу також може поширюватися серед людей та викликати летальні наслідки. Грип птиці – це хвороба, яку спричиняє вірус грипу в популяції птахів, зокрема у домашньої та промислової птиці, що призводить до значних економічних втрат. Тому птахівничі ферми, які розташовані поблизу водоймищ та ставків, мають підвищений ризик, оскільки можуть привертати увагу

диких водоплавних та інших мігруючих птахів. Водночас дуже важливо підкреслити, що не всі віруси грипу птиці виявляють однакову здатність до інфікування людей. Тут доречно згадати про слабопатогенний вірус грипу птиці H9N2, який почав розповсюдження Україною у 2021 році і завдав величезних економічних збитків. Причиною стала поява незрозумілого та складного респіраторного комплексу, зниження продуктивності у промислового та родинного стада, погіршення якості яєць. Низькопатогенний грип птиці (НПГП) являє собою інфекцію домашньої або іншої птиці, викликану вірусом грипу А. Це складне захворювання викликається вірусами, розділеними на кілька субтипів H5 та H7, H9, але які не потрапляють під визначення ВПГП. Низькопатогенний грип птиці (НПГП) належить до родини Orthotyxoviridae і є сегментованими РНК-вірусами. Віруси грипу А на основі гемаглютинінового антигену Н поділяються на 16 субтипів. Крім антигену Н, у вірусів грипу є один із дев'яти нейрамінідазних антигенів (N). Кожен різновид вірусу грипу птиці має один гемаглютинін і один антиген нейрамінідазу у будь-якій комбінації. Хвороба реєструється у всьому світі, але різні підтипи більш поширені в певних регіонах. Також почали з'являтися реосартанти при інфікуванні однієї клітини різними вірусами. Оскільки інфекція нова в Україні і дуже небезпечна для промислового птахівництва, вважаємо доцільним вивчення і висвітлення наростаючої проблеми.

Ключові слова: *вірус низькопетогенного пташиного грипу H9N2, падіння продуктивності, ураження репродуктивної системи.*

Вступ

Пташиний грип, також відомий як Avian Influenza Virus (AIV), є високопатогенним вірусом, що належить до сімейства Orthomyxoviridae. Віруси пташиного грипу поділяються на 16 підтипів гемаглютиніну та дев'ять нейрамінідаз (Peacock et al., 2019; Huang et al., 2019). Вірус має складну структуру, яка забезпечує його здатність до швидкої мутації та адаптації до нових господарів. Розуміння структури вірусу є ключовим для розробки ефективних заходів боротьби з інфекцією, включаючи вакцини та противірусні препарати (Abolnik et al., 2019).

Геном вірусу пташиного грипу складається з одноніткової РНК негативної полярності. Він сегментований на 8 фрагментів, кожен з яких кодує окремі білки вірусу. Генетична структура вірусу забезпечує його здатність до рекомбінації та швидкої еволюції. (Choi et al., 2005; Omaleki et al., 2021).

Низькопатогенні віруси пташиного грипу циркулюють у природних умовах серед водоплавних птахів, які є основним джерелом захворювання. Найчастіше передача низькопатогенного вірусу пташиного грипу промисловій птиці або іншим тваринам походить від водоплавних птахів (Brown et al., 2006; Briand et al., 2017; de Wit et al., 2020). Низькопатогенний вірус пташиного грипу переноситься на великі відстані інфікованими дикими водоплавними птахами під час їхніх сезонних осінніх та весняних міграцій. Під час цих міграцій водоплавні птахи збираються у великі групи, що сприяє поширенню інфекції. Зокрема, весняні міграції збирають водоплавних птахів з усіх основних міграційних шляхів у райони гніздування. Це уможливлює міжконтинентальне поширення вірусів грипу, при якому вірус низькопатогенного грипу птиці (НПГП), що походить від азіатських водоплавних птахів, може згодом поширитися і заразити європейських та північноамериканських водоплавних птахів (Arbi et al., 2020; Larbi et al., 2022). Ці птахи швидко пересуваються на величезні відстані та постійно змішуються з іншими птахами, а це означає, що епізоотії непередбачувані (Pusch & Suarez, 2018). З кожним роком вірус розповсюджується по території України і заражає поголів'я промислової несучки.

Мета дослідження

Вивчити плив і наслідки низькопатогенного грипу птиці H9N2 на промислову несучку.

Матеріал і методи досліджень

Для вивчення впливу вірусу провели низку лабораторних досліджень на наявність антитіл вірусу грипу типу А методом ІФА за допомогою комерційного тесту ELISA в системі ID vet – ID Screen® Influenza H9 Antibody Competition (ID Vet, Монпельє, Франція) в акредитованій лабораторії компанії ТОВ "Сева Санте Анімаль Україна".

Загальна кількість поголів'я промислової несучки кросу LOHMANN BROWN-CLASSIC на досліджуваних фабриках склала 740 000 голів з концентрацією птиці не менше ніж 75000 голів на одному господарстві, які знаходяться в Київській, Рівненській, Черкаській і Дніпропетровській областях) на різних вікових групах (216, 238, 256 та 324 днів).

На господарствах вакцинували птахів проти інфекційного бронхіту (аерозольний метод за допомогою спреєра In Line та EL Kit, внутрішньом'язовою ін'єкцією за допомогою ручного автоматичного ін'єктора Socorex), хвороби Ньюкасла (аерозольний метод за допомогою спреєра In Line та EL Kit, внутрішньо м'язовою ін'єкцією за допомогою ручного автоматичного шприца Socorex), інфекційного ларинготрахеїту (інтраокулярним методом за допомогою флакона крапельниці), від сальмонельозу (методом випоювання через дозатор Dosatron), хвороби Марека (підшкірною ін'єкцією за допомогою Desvac Dovac), мікоплазмозу (в перетинку крила за допомогою аплікатора), інфекційної бурсальної хвороби (підшкірною ін'єкцією за допомогою Desvac Dovac та внутрішньо м'язовою ін'єкцією за допомогою ручного автоматичного ін'єктора Socorex), енцефаломієліту птиці (в перетинку крила за допомогою аплікатора), метапневмовірусу птиці (аерозольний метод за допомогою спреєра In Line EL Kit), реовірусної інфекції (внутрішньом'язовою ін'єкцією за допомогою ручного автоматичного ін'єктора Socorex), синдрому зниження несучості (внутрішньом'язовою ін'єкцією за допомогою ручного автоматичного шприца Socorex) та віспи птиці (в перетинку крила за допомогою аплікатора). Всі технологічні процеси автоматизовані.

Методика проведення ІФА дослідження за допомогою комерційної тест системи ELISA в ID vet – ID Screen® Influenza H9 Antibody Competition. Діагностичний набір, призначений для виявлення антитіл, спрямованих проти антигену H9 вірусу грипу А в сироватці або плазмі крові птахів.

Лунки мікропланшета покриті гемаглютиніном H9. Зразки для тестування та контрольні зразки вносяться в лунки. Антитіла анти-H9, якщо вони присутні, утворюють комплекси антитіло-антиген, які маскують епітопи H9. Після етапу промивання в лунки вноситься кон'югат анти-H9, мічений пероксидазою (HRP). Він зв'язується з залишковими вільними H9-епітопами, утворюючи комплекс антиген-антитіло-кон'югат-HRP. Після промивання мікропланшета в лунки додають субстратний розчин (ТМБ). Реакцію зупиняють, додаючи стоп-реагент. Забарвлення розчину в лунках свідчить про відсутність або наявність у досліджуваних зразках антитіл, специфічних до вірусу:

- За відсутності антитіл розчин має синій колір, який стає жовтим після додавання стоп-реагенту;
- За наявності антитіл розчин не забарвлюється. Оптичну щільність розчину вимірюють фотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Процедура аналізу. Усі реагенти набору перед використанням повинні мати кімнатну температуру 21°C (±5 °C) та однорідність, яка досягається перевертанням флакона перед застосуванням або перемішуванням за допомогою Vortex.

Внести:

25 мкл Буферного розчину 4 в кожну лунку.

25 мкл Позитивного контролю в лунки A1 і B1.

25 мкл Негативного контролю в лунки C1 і D1.

25 мкл тестованих зразків в інші лунки.

Закрити мікропланшет і інкубувати 60 хв ± 5 хв при температурі 37 °C (± 2 °C).

Спорожнити лунки. Промити мікропланшет 5 разів промивним розчином, вносячи не менше 300 мкл розчину в кожну лунку. Уникати висихання лунок між етапами промивання.

Підготувати кон'югат (1X) розведенням концентрату кон'югату (10X) у співвідношенні 1:10 у буферному розчині 14.

Внести 100 мкл кон'югату 1X в кожну лунку.

Закрити мікропланшет і інкубувати 60 хв ± 5 хв при температурі 21 °C (± 5 °C).

Спорожнити лунки. Промити мікропланшет 3 рази промивним розчином, вносячи не менше 300 мкл розчину в кожну лунку. Уникати висихання лунок між етапами промивання.

Внести 100 мкл субстратного розчину в кожну лунку.

Закрити мікропланшет і інкубувати 30 хв ± 3 хв при температурі 21 °C (± 5 °C) у темряві.

Внести 100 мкл Стоп-реагенту в кожну лунку для зупинки реакції.

Виміряти оптичну щільність (ОЩ) при 450 нм.

Інтерпретація. Для кожного зразка розраховується відсоток конкуренції (S/N %):

$$S/N\ \% = \frac{ОП\ зразка}{ОП_{К-}} \times 100$$

Валідація.

- Результати тесту вважаються достовірними, якщо: середнє значення оптичної щільності негативного контролю (ОПК-) більше 0.700.
- Середнє значення оптичної щільності позитивного контролю (ОПК+) становить менше 30% від середнього значення оптичної щільності негативного контролю (ОПК-) менше 0.300.

Зразки, що мають S/N %:

- Більше або рівне 60% вважаються негативними.
- В інтервалі від 50% до 60% вважаються сумнівними.
- Менше або рівне 50% вважаються позитивними.

Таблиця 1

Інтерпретація результатів

Результат	Імунний статус
S/N % ≤ 50%	позитивний
50% < S/N % < 60%	сумнівний
S/N % ≥ 60 %	негативний

Дане програмне забезпечення дозволяє розрахувати різні параметри аналізу (критерії валідації, значення S/P або S/N, титри, вік вакцинації, групи) і дозволяє отримати графічне представлення серологічних профілів досліджуваних тварин.

Результати та їх обговорення

За результатами досліджень була складена карта розповсюдження вірусу за період з 2023 року (рис. 1) по 2024 рік (рис. 2).

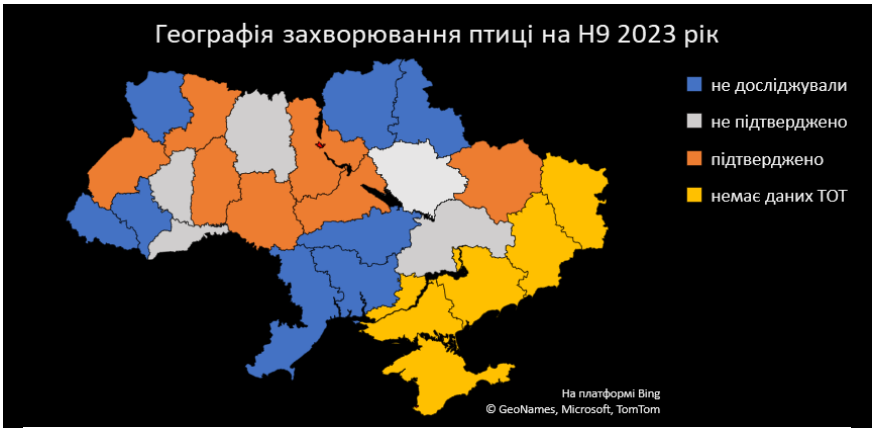


Рис. 1. Географія поширення низькопатогенного грипу птиці за 2023 рік

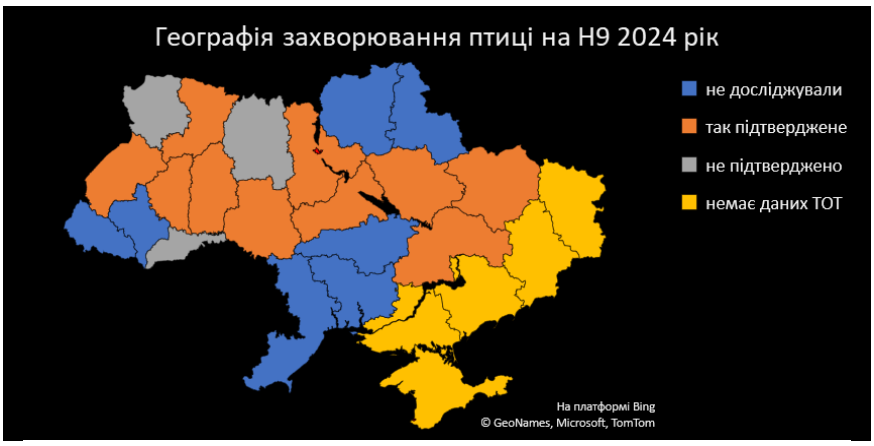


Рис. 2. Географія поширення низькопатогенного грипу птиці за 2024 рік

Провівши аналіз продуктивності за період з 18 тижня по 70 тиждень отримали різку динаміку падіння та наростаюче збільшення падежу, що показані в графіку (рис. 3). Маємо різке зниження продуктивності на 35-ий тиждень вирощування без подальшого повернення до нормативних показників та збільшення падежу птиці. Причиною дослідження стало різке падіння продуктивності (рис. 3).

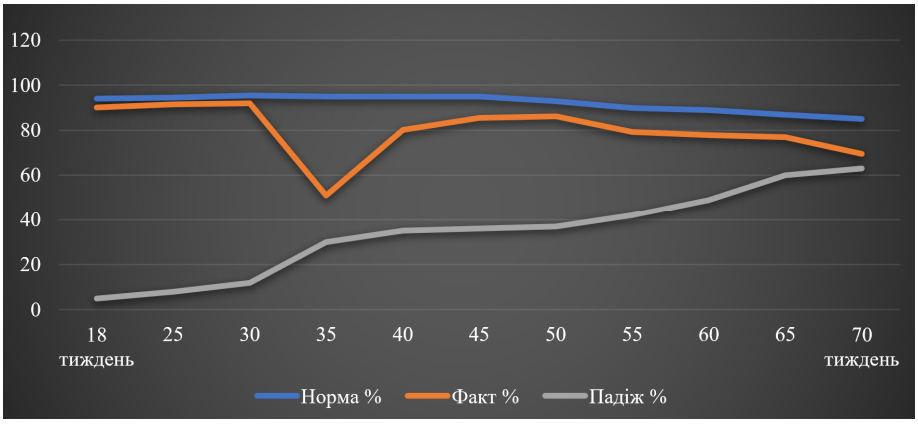


Рис. 3. Продуктивність та падіж на середню несучку, %

У міру того, як вірус реплікується та поширюється у промислових стадах, він може адаптуватися до нового господаря, викликаючи зниження продуктивності, пов'язане із захворюванням. Внаслідок чого несучість і якість яєчної шкаралупи можуть різко погіршитися, а у коричневих або кремових кросів може спостерігатися втрата пігментації шкаралупи яєць внаслідок ураження низькопатогенним грипом птиці (НПГП) (рис. 4–5).



Рис. 4. Деформація шкарлупи (картатість, зморшкуватість, з плоскими боками)

Деформація шкаралупи при низькопатогенному пташиному грипі може проявлятися у вигляді зморшкуватості, нерівностей або плоских боків. Хоча цей тип грипу має менш виражені симптоми, ніж високопатогенний, він все ж може впливати на репродуктивну систему птиці, викликаючи зміни у формуванні яєчної шкаралупи і зниження її якості.

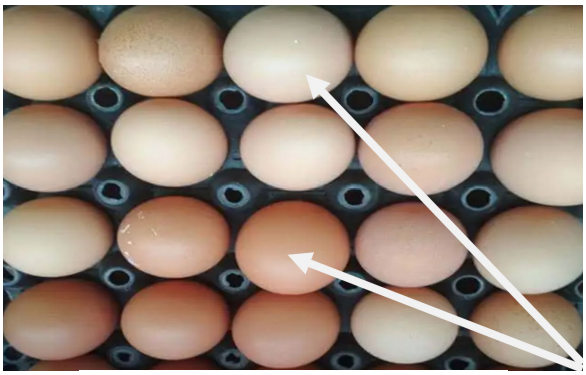


Рис. 5. Зміна кольору (депігментація)

За рахунок ураження репродуктивної системи, а саме за патології яйцепроводів, зменшення кількості відкладених яєць, атрофії яєчників, лиття яєць

(м'якість шкарлупи) (рис. 6) птахогосподарство, де було інфікування низькопатогенним вірусом, недоотримає технологічної кількості яєць (надтонка шкарлупа чи взагалі без неї).

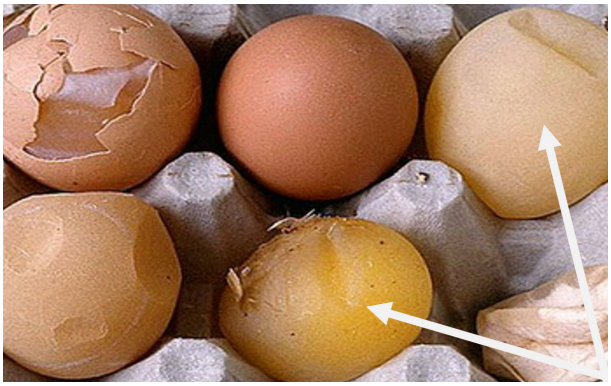


Рис. 6. Лиття яєць (надтонка шкарлупа чи взагалі без неї)

Уражені стада стають пригніченими та апатичними. Зниження споживання корму та води – ранні ознаки захворювання, за якими слідують ураження верхніх дихальних шляхів (рис. 7) і зниження несучості.



Рис. 7. Казеозні маси в зоні біфуркації трахеї

Провівши комплекс патологоанатомічних розтинів, виявили характерну для всіх господарств картину патологічних змін у птиці. Найпоширеніші ознаки – це казеозні маси (пробки) в зоні біфуркації трахеї (рис. 7), які закупорюють дихальні шляхи і призводять до асфіксії.

Спостерігається дистрофія структури фолікула, що проявляється у вигляді зміни розміру, кольору, наявність крововиливів і зупинка росту й розвитку (перетяжки) (рис. 9 та 10).

Початкова стадія переродження яєчників при низькопатогенному грипі птиці характеризується запальними процесами та патологіями тканини яєчників. Це може включати атрофію фолікулів, зменшення їх розмірів і кількості. Такі зміни призводять до зниження репродуктивної здатності птиці, зменшення несучості та погіршення якості яєць.

В подальшому процес переродження прогресує і призводить до повної атрофії яєчників і переродження яйцеводів (рис. 11 та 12). На цій стадії птиця втрачає можливість нести яйця.

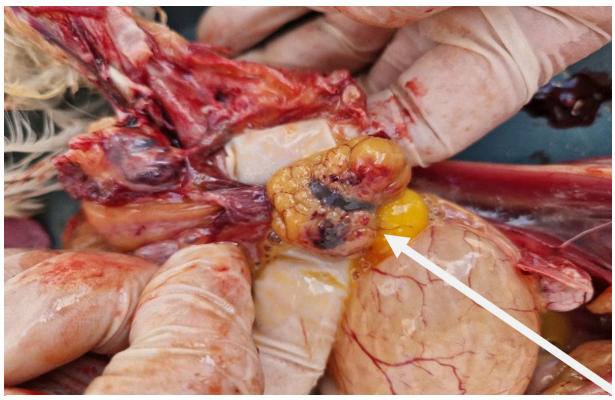


Рис. 9. Початкова стадія переродження яєчників (зупинка в рості та розвитку, крововиливи, дистрофія)

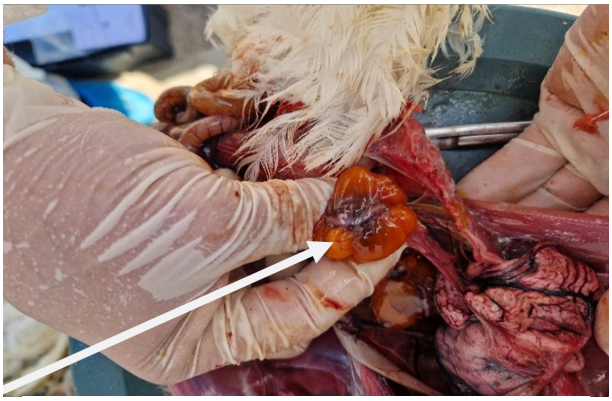


Рис. 10. Початкова стадія переродження яєчників (зупинка в рості та розвитку, крововиливи, дистрофія)

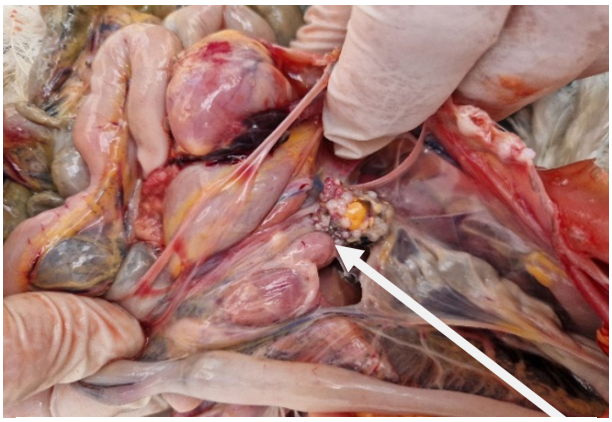


Рис. 11. Повна атрофія та переродження яйцеводів

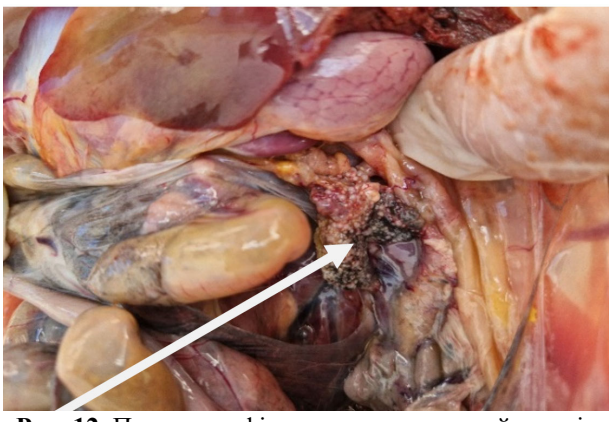


Рис. 12. Повна атрофія та переродження яйцеводів

Для підтвердження діагнозу птахів перевірили на наявність антитіл вірусу грипу типу А за допомогою комерційного тесту ELISA в системі Idvet – ID Screen® Influenza H9 Antibody Competition (ID Vet, Монпельє, Франція).

На графічному зображенні бачимо позитивний серологічний профіль (рис. 13).

Для дослідження взяли проби з різних регіонів України, де птиця мала характерний спад продуктивності. Отримані результати показують, що на сероконверсію впливає велика кількість факторів, а особливо Ко-інфекції.

Дослідження проводили в одному господарстві в кожній з чотирьох областей, а саме Київській, Рівненській, Черкаській та Дніпропетровській. Де була виявлена сероконверсія, на розтині мали характерні патологоанатомічні зміни в репродуктивній системі (табл. 2). Тобто спостерігається кореляція між серологічною відповіддю на присутність інфекційного агенту і ураженням репродуктивних органів.

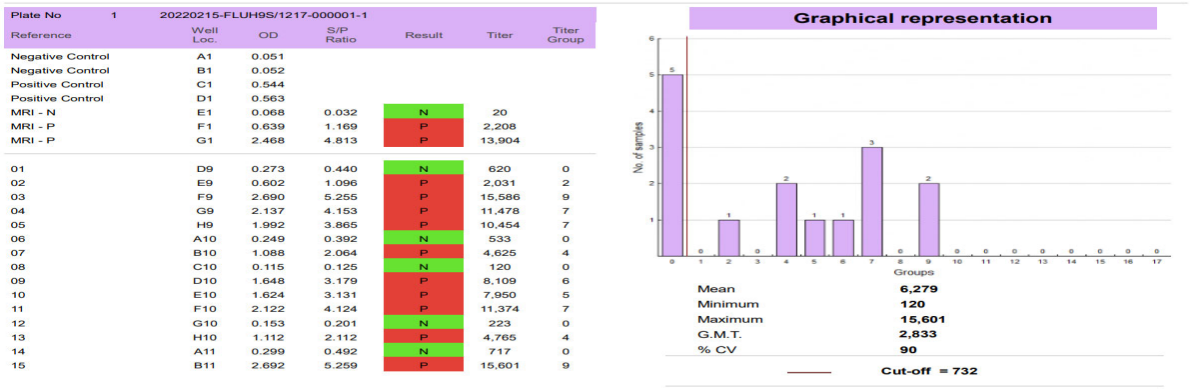


Plate No 1 20220215-FLUH9S/1217-000001-1

Reference	Well Loc.	OD	S/P Ratio	Result	Titer	Titer Group
Negative Control	A1	0.051				
Negative Control	B1	0.052				
Positive Control	C1	0.544				
Positive Control	D1	0.563				
MRI - N	E1	0.068	0.032	N	20	
MRI - P	F1	0.639	1.169	P	2,208	
MRI - P	G1	2.468	4.813	P	13,904	
01	D9	0.273	0.440	N	620	0
02	E9	0.602	1.096	P	2,031	2
03	F9	2.690	5.255	P	15,586	9
04	G9	2.137	4.153	P	11,478	7
05	H9	1.992	3.865	P	10,454	7
06	A10	0.249	0.392	N	533	0
07	B10	1.088	2.064	P	4,625	4
08	C10	0.115	0.125	N	120	0
09	D10	1.648	3.179	P	8,109	6
10	E10	1.624	3.131	P	7,950	5
11	F10	2.122	4.124	P	11,374	7
12	G10	0.153	0.201	N	223	0
13	H10	1.112	2.112	P	4,765	4
14	A11	0.299	0.492	N	717	0
15	B11	2.692	5.259	P	15,601	9

Рис. 13. Графічний профіль з позитивним результатом на Influenza H9



Рис. 14. Порівняння сероконверсії і проявів клінічних ознак на не вакцинованій птиці

Таблиця 2

Взаємодія уражень репродуктивної системи та сероконверсії

№	Область	Крос	Вік, день	Кількість поголів'я	Середній титр в Influenza H9 Indirect	Наявність уражень репродуктивної системи
1	Рівненська	LOHMANN BROWN-CLASSIC	324	75000	10699	Так
2	Київська	LOHMANN BROWN-CLASSIC	256	300000	14013	Так
3	Черкаська	LOHMANN BROWN-CLASSIC	216	220000	18782	Так
4	Дніпропетровська	LOHMANN BROWN-CLASSIC	238	145000	12125	Так

Найвищий середній титр антитіл спостерігається у Черкаській області для поголів'я віком 216 днів. Це може вказувати на інтенсивну імунну відповідь, можливо, у зв'язку з високим рівнем впливу вірусу H9 або з профілактичними заходами. Найнижчий титр у Рівненській області при віці поголів'я 324 дні. Це може свідчити про зниження імунного захисту з віком або нижчий рівень впливу вірусу.

Вік поголів'я в таблиці коливається від 216 до 324 днів, і у всіх вибірках виявлено ураження репродуктивної системи. Це свідчить про потенційний зв'язок між віковими змінами, інфекційним навантаженням (титрами антитіл до H9) та ймовірністю розвитку патологій у репродуктивній системі.

У всіх випадках, незалежно від області, віку або титру антитіл, зафіксовано наявність уражень репро-

дуктивної системи, що може свідчити про епізоотичний характер захворювання або про схильність цього кросу до подібних патологій.

Таблиця 2 відображає, що навіть при різних рівнях сероконверсії (середні титри антитіл) у всіх випадках є порушення репродуктивного здоров'я, що вказує на значний вплив інфекції H9 або інших факторів на репродуктивну систему поголів'я Lohmann brown-classic.

Висновки

1. Дослідження було спрямоване на вивчення впливу вірусу низькопатогенного пташиного грипу H9N2 на продуктивну систему птиці та на зміни в репродуктивних органах курей несучок. Виявлено, що цей вірус може мати суттєвий негативний вплив на їх продуктивність.
2. Низькопатогенний пташиний грип H9N2 не слід недооцінювати, особливо у поєднанні з коінфекціями. Він може призводити до значних економічних збитків у промисловому виробництві яєць та у родинних стадах.
3. Для контролю та оздоровлення господарства, що утримують товарну несучку, від низькопетогенного пташиного грипу H9N2 рекомендується проведення постійних вакцинацій (векторними або інактивованими вакцинами), моніторинг напруженості імунітету та диференціація антитіл від польової інфекції.
4. Інфекція може спалахнути в різних регіонах світу, а не залишатися локальною, тому програми щеплень необхідно розглядати як важливий та безпечний метод контролю.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки інфекція нова в Україні і дуже небезпечна для промислового птахівництва, вважаємо доцільним вивчення і висвітлення наростаючої проблеми.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Abolnik, C., Strydom, C., Rauff, D. L., Wandrag, D. B. R., & Petty, D. (2019). Continuing evolution of H6N2 influenza a virus in South African chickens and the implications for diagnosis and control. BMC veterinary research, 15(1), 455. DOI: 10.1186/s12917-019-2210-4.

Arbi, M., Souiai, O., Rego, N., Larbi, I., Naya, H., Ghram, A., & Houimel, M. (2020). Historical origins and zoonotic potential of avian influenza virus H9N2 in Tunisia revealed by Bayesian analysis and molecular characterization. Arch. Virol, 165, 1527–1540. DOI: 10.1007/s00705-020-04624-4.

Briand, F. X., Schmitz, A., Ogor, K., Le Prioux, A., Guillou-Cloarec, C., Guillemoto, C., Allée, C., Le Bras, M. O., Hirchaud, E., Quenault, H., Touzain, F., Cherbonnel-Pansart, M., Lemaitre, E., Courtillon, C., Gares, H., Daniel, P., Fediaevsky, A., Massin, P., Blanchard, Y., Eterradossi, N., … Niqueux, E. (2017). Emerging highly pathogenic H5 avian influenza viruses in France during winter 2015/16: phylogenetic analyses and markers for zoonotic potential. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 22(9), 30473. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.9.30473.

Brown, J. D., Stallknecht, D. E., Beck, J. R., Suarez, D. L., & Swayne, D. E. (2006). Susceptibility of North American ducks and gulls to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. Emerging Infect. Dis, 12(11), 1663. DOI: 10.3201/eid1211.060652.

Choi, Y. K., Seo, S. H., Kim, J. A., Webby, R. J., & Webster, R. G. (2005). Avian influenza viruses in Korean live poultry markets and their pathogenic potential. Virology, 332(2), 529–537. DOI: 10.1016/j.virol.2004.12.002.

Collett, S. R., Smith, J. A., Boulianne, M., Owen, R. L., Gingerich, E., Singer, R. S., Johnson, T. J., Hofacre, C. L., Berghaus, R. D., & Stewart-Brown, B. (2020). Principles of Disease Prevention, Diagnosis, and Control. In Diseases of Poultry; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 1–78. DOI: 10.1002/9781119371199.ch1.

Cuan, K., Zhang, T., Huang, J., Fang, C., & Guan, Y. (2020). Detection of avian influenza-infected chickens based on a chicken sound convolutional neural network. Comput. Electron. Agric., 178, 105688. DOI: 10.1016/j.compag.2020.105688.

de Wit, J. J., Fabri, T. H. F., Molenaar, R. J., Dijkman, R., de Bruijn, N., & Bouwstra, R. (2020). Major difference in clinical outcome and replication of a H3N1 avian influenza strain in young pullets and adult layers. Avian pathology : journal of the W.V.P.A, 49(3), 286–295. DOI: 10.1080/03079457.2020.1731423.

Huang, J., Wang, W., & Zhang, T. (2019). Method for detecting avian influenza disease of chickens based on sound analysis. Biosyst. Eng., 180, 16–24. DOI: 10.1016/j.biosystemseng.2019.01.015.

Larbi, I., Ghedira, K., Arbi, M., Butcher, G. D., Rego, N., Naya, H., Tougorti, H., Lachhab, J., Behi, I. E., Nsiri, J., & Ghram, A. (2022). Phylogenetic analysis and assessment of the pathogenic potential of the first H9N2 avian influenza viruses isolated from wild birds and Lagoon water in Tunisia. Virus research, 322, 198929. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198929.

Lupiani, B., Mozisek, B., Mason, P. W., Lamichhane, C., & Reddy, S. M. (2010). Simultaneous detection of avian influenza virus NP and H5 antibodies in chicken sera using a fluorescence microsphere immunoassay. Avian diseases, 54(1 Suppl), 668–672. DOI: 10.1637/8818-040209-ResNote.1.

Noh, J. Y., Kim, K. J., Lee, S. H., Kim, J. B., Kim, D. H., Youk, S., Song, C. S., & Nahm, S. S. (2021). Thermal Image Scanning for the Early Detection of Fever Induced by Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Infection in Chickens and Ducks and Its Application in Farms. Frontiers in veterinary science, 8, 616755. DOI: 10.3389/fvets.2021.616755.

Omaleki, L., Blackall, P. J., Bisgaard, M., & Turni, C. (2021). Molecular and serological characterization of Riemerella isolates associated with poultry in Australia. Avian pathology : journal of the W.V.P.A, 50(1), 31–40. DOI: 10.1080/03079457.2020.1828568.

Peacock, T. H. P., James, J., Sealy, J. E., & Iqbal, M. (2019). A Global Perspective on H9N2 Avian Influenza Virus. Viruses, 11(7), 620. DOI: 10.3390/v11070620.

Pusch, E. A., & Suarez, D. L. (2018). The Multifaceted Zoonotic Risk of H9N2 Avian Influenza. Veterinary sciences, 5(4), 82. DOI: 10.3390/vetsci5040082.

Randall, C. J., & Reece, R. L. (1996). Color Atlas of Avian Histopathology; Mosby-Wolfe: London, UK.

Senne, D. A., Panigrahy, B., & Morgan, R. L. (1994). Effect of composting poultry carcasses on survival of exotic avian viruses: highly pathogenic avian influenza (HPAI) virus and adenovirus of egg drop syndrome-76. Avian diseases, 38(4), 733–737. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7702505.

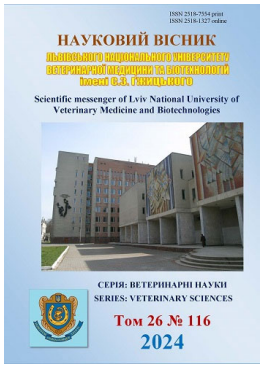
Si, Y., Skidmore, A. K., Wang, T., de Boer, W. F., Debba, P., Toxopeus, A. G., Li, L., & Prins, H. H. (2009). Spatio-temporal dynamics of global H5N1 outbreaks match bird migration patterns. Geospatial health, 4(1), 65–78. DOI: 10.4081/gh.2009.211.

Swayne, D. E., Suarez, D. L., & Sims, L. D. (2020). Influenza. Diseases of poultry, 210–256.

Watson, D. S., Reddy, S. M., Brahmakshatriya, V., & Lupiani, B. (2009). A multiplexed immunoassay for detection of antibodies against avian influenza virus. Journal of immunological methods, 340(2), 123–131. DOI: 10.1016/j.jim.2008.10.007.

Xiao, M., Xie, K., Dong, X., Wang, L., Huang, C., Xu, F., Xiao, W., Jin, M., Huang, B., & Tang, Y. (2019). Ultrasensitive detection of avian influenza A (H7N9) virus using surface-enhanced Raman scattering-based lateral flow immunoassay strips. Anal. Chim. Acta, 1053, 139–147. DOI: 10.1016/j.aca.2018.11.056.

Zhao, N., Grund, C., Beer, M., Wang, G., & Harder, T. C. (2022). Tetraplex Fluorescent Microbead-Based Immunoassay for the Serodiagnosis of Newcastle Disease Virus and Avian Influenza Viruses in Poultry Sera. Pathogens (Basel, Switzerland), 11(9), 1059. DOI: 10.3390/pathogens11091059.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11605
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.39:619:539.1

Vegetative regulation of the content of omega-6 fatty acids in the body of goats

I. A. Hryshchuk[1], B. I. Boychuk[1], V. I. Karpovsky[1]✉, B. V. Gutyj[2], I. V. Kalinin[1], V. V. Karpovsky[3], P. V. Karpovsky[1], A. V. Hryshchuk[4]

[1]*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[2]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[3]*Odessa State Agrarian University, Odessa, Ukraine*
[4]*Luhansk Taras Shevchenko National University, Lubny, Ukraine*

Article info

Received 26.08.2024
Received in revised form 26.09.2024
Accepted 27.09.2024

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroiv Oborony Str., 15, Kyiv, 03041, Ukraine.
Tel.: +38-098-423-96-07
E-mail: karpovskiy@meta.ua

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

Odessa State Agrarian University, Panteleymonyvska Str., 13, Odessa 65012, Ukraine.

Luhansk Taras Shevchenko National University, Koval Str., 3, Lubny, Ukraine.

Hryshchuk, I. A., Boychuk, B. I., Karpovsky, V. I., Gutyj, B. V., Kalinin, I. V., Karpovsky, V. V., Karpovsky, P. V., & Hryshchuk, A. V. (2024). Vegetative regulation of the content of omega-6 fatty acids in the body of goats. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 35–39. doi: 10.32718/nvlvet11605

The correction of lipid metabolism to increase the productivity of goats is essential due to the established interdependence of lipid levels in the body and milk production. The research was carried out on Zaanensky goats; the experimental groups were formed by means of a variation-pulseometric study with the establishment of the tone of the autonomic nervous system and the division of animals into three experimental groups: sympathotonics, vagotonics, and normotonics. According to the results of chromatographic studies, it was found that the content of linoleic fatty acid in the experimental group of goats with a predominance of the parasympathetic nervous system was 17.1 % lower ($P < 0.001$) compared to normotonics. The content of cis-8,11,14-eicosatrienoic fatty acid in the experimental group of goats with a predominance of the sympathetic nervous system was 1.7 times higher ($P < 0.05$), and in goats with a predominance of the parasympathetic nervous system, it was 2.3 times higher ($P < 0.001$) compared to the experimental group of normotonics. The content of arachidonic fatty acid in the experimental group of goats with a predominance of the sympathetic nervous system was 15.7 % higher ($P < 0.001$), and in goats with a predominance of the parasympathetic nervous system, the content of arachidonic fatty acid was 17.9 % lower ($P < 0.001$) compared to the experimental group of normotonics. The obtained indicators reflect the different activities of the autonomic nervous system. Therefore, taking into account these individual characteristics of the goat organism will improve the development of food additives for the correction of fatty acid composition and increase the reliability of the results. Further prospects for the study are to develop feed additives for the correction of lipid metabolism, taking into account the tone of the autonomic nervous system.

Key words: *goats, fatty acids, nervous system, blood, chromatography.*

Вегетативна регуляція вмісту омега-6 жирних кислот в організмі кіз

І. А. Грищук[1], Б. І. Бойчук[1], В. І. Карповський[1]✉, Б. В. Гутий[2], І. В. Калінін[1], В. В. Карповський[3], П. В. Карповський[1], А. В. Грищук[4]

[1]*Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна*
[2]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[3]*Одеський державний аграрний університет, м. Одеса, Україна*
[4]*Луганський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Лубни, Україна*

Корекція ліпідного обміну для підвищення продуктивності кіз має суттєве значення за рахунок встановлення взаємозалежності рівня ліпідів у організмі та молочної продуктивності. Дослідження виконувалися на козах породи Зааненська, дослідні групи

формувалися завдяки варіаційно-пульсометричному дослідженню із встановленням тонусу автономної нервової системи та розподілу тварин на три дослідні групи: симпатотоніки, ваготоніки, нормотоніки. За результатами хроматографічного дослідження встановлено, що вміст лінолевої жирної кислоти у дослідної групи кіз з перевагою впливу парасимпатичної нервової системи був меншим на 17,1 % (P < 0,001) порівняно з нормотоніками. Вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти у дослідної групи кіз з перевагою впливу симпатичної нервової системи був більшим у 1,7 раза (P < 0,05), а у кіз з перевагою впливу парасимпатичної нервової системи був більшим у 2,3 раза (P < 0,001) щодо дослідної групи нормотоніків. Вміст арахідонової жирної кислоти у дослідної групи кіз з перевагою впливу симпатичної нервової системи був більшим на 15,7 % (P < 0,001), а у кіз з перевагою впливу парасимпатичної нервової системи вміст арахідонової жирної кислоти був меншим на 17,9 % (P < 0,001) щодо дослідної групи нормотоніків. Отримані показники відображають різну активність відділів автономної нервової системи. Тому врахування даних індивідуальних особливостей організму кіз поліпшить розробку харчових добавок для корекції жирнокислотного складу та підвищить достовірність отриманих результатів. Подальші перспективи дослідження полягають у розробці кормових добавок для корекції ліпідного обміну з урахування тонусу автономної нервової системи.

Ключові слова: *кози, жирні кислоти, нервова система, кров, хроматографія.*

Вступ

Молочна продукція – одна з найцінніших і широко вживаних продуктів харчування тваринного походження. У загальній кількості близько 80 % припадає виробництва молока на коров'яче молоко, козяче молоко не менш цінне, і з урахування розвитку ринку відсоток на ринку поступово зростає. Такий зріст споживання козячої молочної продукції пояснюється тим, що вона корисніша для здоров'я та краще засвоюється (Guo et al., 2023; Javaheri Barfourooshi et al., 2023).

За фізико-хімічними властивостями молоко, отримане від кіз, відрізняється при порівнянні з коров'ячим. У козячому молоці співвідношення білків, а саме β-казеїну/αs1-казеїну становить 70 до 30 %, що достатньо подібне до людського молока на відміну від коров'ячого, де переважний вміст казеїну складається із αs1-казеїн. Козяче молоко краще засвоюється організмом людини та більш гіпоалергійне завдяки β-казеїну, що краще взаємодіє з пепсином (Erez & Serbester, 2023; Taylor & Clayton, 2023). Незважаючи на те, що амінокислотний профіль білків коров'ячого та козячого молока збігається приблизно на 90 %, білкова фракція козячого молока має більш високу концентрацію шести амінокислот: треонін, ізолейцин, лізин, цистин, тирозин і валін. Козяче молоко зазвичай містить 18 з 20 амінокислот, за винятком двох — аспарагіну і глутаміну. Однак причина цього може бути пов'язана з можливістю диференціації двох тісно пов'язаних амінокислот (Shunthwal et al., 2023).

Ліпіди козячого молока забезпечують кращу засвоюваність завдяки малим розмірам жирових кульок (3,19–3,50 мкм) і характеризуються високою концентрацією коротко- та середньоланцюгових жирних кислот, синтезованих de novo в молочній залозі. Дані жирні кислоти поліпшують якість козячого молока і разом з ненасиченими жирними кислотами мають позитивний вплив на здоров'я людини, наприклад, антимікробний або антитромботичний (Šlyžius et al., 2023; Akhtar et al., 2024).

Виробництво та якість козячого молока можуть залежати від різних факторів, таких як харчування, порода, стадія лактації, навколишнє середовище, сезон і системи корекції обмінних процесів у живому організму. Нейрогуморальна регуляція досить суттєво впливає на показники обміну речовин (Chakraborty et al., 2023). Дана система розподіляється на дві комплексні системи, що складаються з підсистеми, що утворюють комплекси регуляції діяльності організму. Складова, така як автономна нервова система, відіграє одну з ключових ролей у забезпеченні синтезу та розщеплення поживних речовин (Zsombok et al., 2024). Завдяки своїм складовим симпатичні і парасимпатичні нервовій системи, котрі працюють у злагодженому тандемі, контролюють сталість гомеостазу організму та надають відповідь на дію стресового фактора. А враховуючи індивідуальні особливості організму, розрізняють закономірні відмінності переваги впливу симпатичної і парасимпатичної нервової системи. Дані характеристики автономної нервової системи матимуть відображення в обміні речовин, що активно вивчається науковцями достатньо часто у поєднанні з факторами стресу (Ali & Chen, 2023; Gunsch et al., 2023).

Мета дослідження

Встановити взаємозалежність тонусу автономної нервової системи та вмісту омега-6 жирних кислот в організмі кіз.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на базі приватної молочно-товарної ферми с. Княгинінок Луцького району Волинської області. Продуктивність досліджували у кіз породи Зааненська, що була одного віку, за клінічними показниками була повністю здорова. Для формування дослідних груп тварин використовували варіаційно-пульсометричне дослідження з аналізом тонусу автономної нервової системи за методикою Баєвського. Для цього було виконано електрокардіографічне дослідження із встановленням таких показників, як мода (Mo), амплітуда моди (AMo), варіаційний розмах (Δx), автономний показник ритму (АПР), індекс автономної рівноваги (ІАР) та індекс напруги (ІН). Враховуючи отримані дані, ми сформували три дослідні групи кіз: симпатотоніки (тварини із перевагою впливу симпатичної нервової системи), ваготоніки (тварини із перевагою впливу парасимпатичної нервової системи) та нормотоніки (тварини зі збалансованим впливом симпатичної і парасимпатичної нервової системи). Від тварини на дослідження відбирали кров, стабілізовану гепарином. З крові методом центрифугування отримували плазму. Ліпіди з плазми крові і тканин екстрагували сумішшю хлороформу і метанолу у відношенні 2:1 за методом Фолча. Іденти-

фікацію жирних кислот проводили методом газової хроматографії. Статистичну обробку експериментальних даних проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці показників оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Відмінності між показниками, що порівнювались, вважали вірогідними за рівня значущості $P \leq 0,05$, $P \leq 0,01$, $P \leq 0,001$.

Результати та їх обговорення

За результатами хроматографічного дослідження плазми крові кіз встановлено показники омега-6 жирних кислот у дослідної групи нормотоніків (табл. 1).

Згідно з результатами хроматографічного дослідження сироватки крові кіз вміст лінолевої жирної кислоти у дослідної групи нормотоніків становив у межах 23,60–25,46 % із середнім значенням даного показника 24,75 ± 0,71 %. Вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти у дослідної групи нормотоніків становив у межах 0,06 – 0,08 % із середнім значенням даного показника 0,07 ± 0,01 %. Вміст арахідонової жирної кислоти у дослідної групи нормотоніків становив у межах 6,61 – 6,89 % із середнім значенням даного показника 6,76 ± 0,12 %.

За результатами хроматографічного дослідження плазми крові кіз встановлено показники омега-6 жирних кислот у дослідної групи ваготоніків (табл. 2).

Таблиця 1

Вміст омега-6 жирних кислот у організмі дослідної групи нормотоніків

омега 6	КДС	СП	С	СВ	А	Мін	Мак
лінолева 18:2ω6	5	0,32	24,75	0,71	-0,14	23,60	25,46
ціс-8,11,14-ейкозатрієнова 20:3ω6	5	0,01	0,07	0,01	-0,51	0,06	0,08
арахідонова 20:4ω6	5	0,05	6,76	0,12	-0,07	6,61	6,89

Примітка: КДС – кількість дійсних спостережень, СП – стандартна помилка, С – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, А – асиметричність, Мін – мінімальне значення, Мак – максимальне значення

Таблиця 2

Вміст омега-6 жирних кислот у організмі дослідної групи ваготоніків

омега 6	КДС	СП	С	СВ	А	Мін	Мак
лінолева 18:2ω6	5	0,15	20,52	0,34	0,47	20,35	21,09
ціс-8,11,14-ейкозатрієнова 20:3ω6	5	0,01	0,16	0,02	-0,12	0,13	0,18
арахідонова 20:4ω6	5	0,10	5,55	0,22	0,10	5,31	5,86

Примітка: КДС – кількість дійсних спостережень, СП – стандартна помилка, С – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, А – асиметричність, Мін – мінімальне значення, Мак – максимальне значення

Згідно з результатами хроматографічного дослідження сироватки крові кіз вміст лінолевої жирної кислоти у дослідної групи ваготоніків становив у межах 20,35–21,09 % із середнім значенням даного показника 20,52 ± 0,34 %. Вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти у дослідної групи ваготоніків становив у межах 0,13–0,18 % із середнім значенням даного показника 0,16 ± 0,02 %. Вміст арахідонової жирної кислоти у дослідної групи ваготоніків становив у межах 5,31–5,86 % із середнім значенням даного показника 5,55 ± 0,22 %.

За результатами хроматографічного дослідження плазми крові кіз встановлено показники омега-6 жирних кислот у дослідної групи симпатотоніків (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст омега-6 жирних кислот у організмі дослідної групи симпатотоніків

омега 6	КДС	СП	С	СВ	А	Мін	Мак
лінолева 18:2ω6	5	0,12	24,67	0,28	-1,25	24,20	24,90
ціс-8,11,14-ейкозатрієнова 20:3ω6	5	0,01	0,12	0,01	-0,94	0,10	0,13
арахідонова 20:4ω6	5	0,06	7,82	0,13	-1,14	7,55	7,86

Примітка: КДС – кількість дійсних спостережень, СП – стандартна помилка, С – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, А – асиметричність, Мін – мінімальне значення, Мак – максимальне значення

Згідно з результатами хроматографічного дослідження сироватки крові кіз вміст лінолевої жирної кислоти у дослідної групи симпатоніків становив у межах 24,20–24,90 % із середнім значенням даного показника 24,67 ± 0,28 %. Вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти у дослідної групи симпатоніків становив у межах 0,10 – 0,13 % із середнім значенням даного показника 0,12 ± 0,01 %. Вміст арахідонової жирної кислоти у дослідної групи симпатоніків становив у межах 7,55 – 7,86 % із середнім значенням даного показника 7,82 ± 0,13 %.

Встановлено, що стосовно дослідної групи нормотоніків, які мають збалансований вплив симпатичної і парасимпатичної нервової системи, вміст лінолевої жирної кислоти у дослідної групи ваготоніків був меншим на 17,1 % ($P < 0,001$).

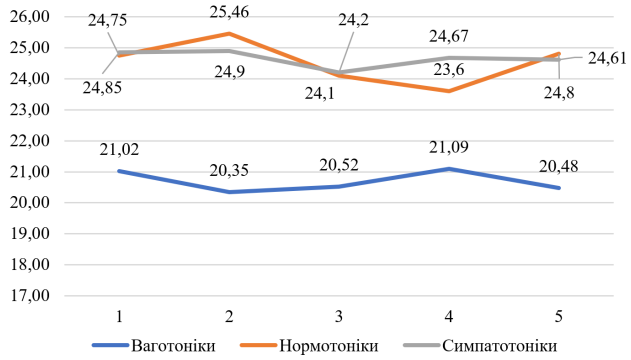


Рис. 1. Вміст лінолевої кислоти у плазмі крові кіз

Встановлено, що стосовно дослідної групи нормотоніків, які мають збалансований вплив симпатичної і парасимпатичної нервової системи вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти у дослідної групи симпатоніків був більшим у 1,7 раза ($P < 0,05$). У дослідної групи ваготоніків вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти був більшим у 2,3 раза ($P < 0,001$) (рис. 2).

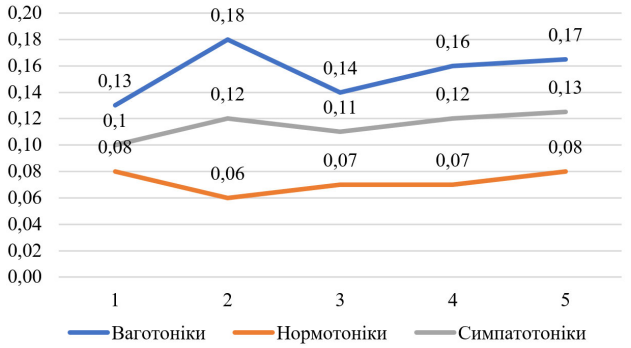


Рис. 2. Вміст ціс-8,11,14-ейкозатрієнової кислоти у плазмі крові кіз

Встановлено, що стосовно дослідної групи нормотоніків, які мають збалансований вплив симпатичної і парасимпатичної нервової системи, вміст арахідонової жирної кислоти у дослідної групи симпатотоніків був більшим на 15,7 % ($P < 0,001$). У дослідної групи ваготоніків вміст арахідонової жирної кислоти був меншим на 17,9 % ($P < 0,001$) (рис. 3).

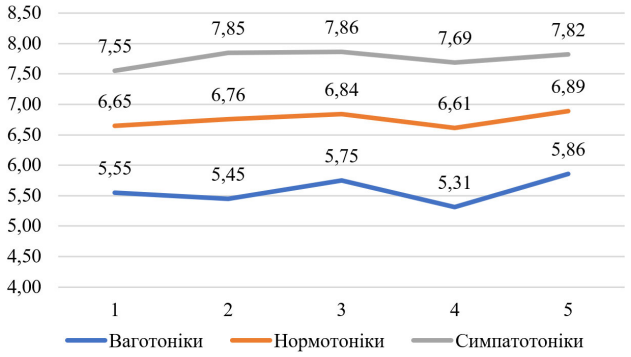


Рис. 3. Вміст арахідонової кислоти у плазмі крові кіз

У зв'язку з активним розвитком козівництва та виходом все більшої продукції на світовий ринок методи у поліпшенні продуктивності даних тварин є актуальним питанням. Щоб мати гарну конкурентоспроможність, ферми повинні мати гарну якість продукції та достатній об'єм витоку продукції для насичення ринку споживачів. Для поліпшення продуктивності кіз, особливо молочного спрямування, часто використовують різні кормові добавки переважно з високим вмістом ненасичених жирних кислот. Це регламентується тим, що якість молочної продукції визначається за допомогою жирнокислотного аналізу, на підставі якого визначаються складові насичених і ненасичених жирних кислот, які є гарним фактором оцінки молока. Також варто зазначити, що збільшений вміст ненасичених жирних кислот більш бажаний, на фоні їхнього позитивного впливу на організм людини. Тому вченими часто досліджуються різні кормові добавки із високим вмістом ненасичених жирних кислот (Pajor et al., 2023; Iommelli et al., 2024).

Iommelli P. (Iommelli et al., 2024) виконував дослідження щодо використання конопляного сіна для поліпшення жирнокислотного профілю в організмі кіз. Автору вдалося вплинути на концентрацію жирних кислот, в результаті чого зменшився їх вміст. Схожі напрацювання мали Cismileanu, A., Pajor, F., та Mierlita D. Дані науковці використовували кормові добавки рослинного походження, завдяки яким було зростання концентрації жирних кислот та зменшення співвідношення між омега-3 і омега-6 жирних кислот. Але у більшості випадків отримані показники, які порівнювалися із контрольними групами, мали значну похибку, що впливало на малі показники співвідношення даних (Mierlita et al., 2023; Cismileanu et al., 2024). Це пов'язано із розробленням методів корекції обміну ліпідів без урахування індивідуальних особливостей тварин. Варто зазначити, що організм кожної кози має власні характерні відмінності у протіканні процесів синтезу і ресинтезу. Для аналізу даних особливостей обміну речовин варто аналізувати гуморальну і нервову систему. Згідно з нашими результатами встановлено відмінності вмісту омега-6 жирних кислот у організмі кіз з різним тонусом автономної нервової системи. Отримані показники відображають різну активність відділів автономної нервової системи. Тому врахування даних індивідуальних особливостей організму кіз поліпшить розробку харчових добавок для корекції жирнокислотного складу та підвищить достовірність отриманих результатів.

Висновки

Встановлено вплив автономної нервової системи на показники вмісту омега-6 жирних кислот. Визначено, що вміст лінолевої кислоти був найменший у дослідної групи ваготоніків ($P < 0,001$), ціс-8,11,14-ейкозатрієнової жирної кислоти був найменший у дослідної групи нормотоніків ($P < 0,001$), а показники арахідонової жирної кислот були найбільші у дослідної групи симпатотоніків ($P < 0,001$).

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Akhtar, P., Rajoriya, J. S., Singh, A. K., Ojha, B. K., Jha, A. K., Bisen, A., Bajaj, N. K., Ahirwar, M. K., Raje, A., Singh, A. P., Peepar, S. S., Mishra, A. K., Katiyar, R., Chamuah, J., & Singh, M. (2024). Effects of dietary supplementation with omega-3 fatty acid-rich linseed on the reproductive performance of ewes in subtropical climates. Frontiers in veterinary science, 11, 1398961. DOI: 10.3389/fvets.2024.1398961.

Ali, M. K., & Chen, J. D. Z. (2023). Roles of Heart Rate Variability in Assessing Autonomic Nervous System in Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review. Diagnostics (Basel, Switzerland), 13(2), 293. DOI: 10.3390/diagnostics13020293.

Chakraborty, P., Farhat, K., Po, S. S., Armoundas, A. A., & Stavrakis, S. (2023). Autonomic Nervous System and Cardiac Metabolism: Links Between Autonomic and Metabolic Remodeling in Atrial Fibrillation. JACC. Clinical electrophysiology, 9(7 Pt 2), 1196–1206. DOI: 10.1016/j.jacep.2023.02.019.

Cismileanu, A. E., Toma, S. M., Ropota, M., Dragomir, C. P., Cornescu, G. M., & Dragomir, C. (2024). Obtaining Goats' Dairy Products Enriched in Healthy Fatty Acids by Valuing Linseed or Hempseed as Dietary Ingredients. Agriculture, 14(9), 1498. DOI: 10.3390/agriculture14091498.

Erez, İ., & Serbester, U. (2023). Fish oil supplementation as an omega-3 fatty acid source during gestation: effects on the performance of weaned male goat kids. Tropical animal health and production, 55(4), 268. DOI: 10.1007/s11250-023-03681-6.

Gunsch, G., Paradie, E., & Townsend, K. L. (2023). Peripheral nervous system glia in support of metabolic tissue functions. Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 34(10), 622–639. DOI: 10.1016/j.tem.2023.07.004.

Guo, Y., Liu, S., Li, Y., Guo, X., Zhao, Y., Shi, B., & Yan, S. (2023). Intestinal Microbiota Community and Blood Fatty Acid Profiles of Albas Cashmere Goats Fed with Flaxseed Oil and Whole Flaxseed. Animals : an open access journal from MDPI, 13(22), 3531. DOI: 10.3390/ani13223531.

Iommelli, P., Zicarelli, F., Amato, R., Musco, N., Sarubbi, F., Bailoni, L., Lombardi, P., Di Bennardo, F., Infascelli, F., & Tudisco, R. (2024). The Effects of Hemp Hay (Canapa sativa L.) in the Diets of Grazing Goats on Milk Production and Fatty Acid Profile. Animals : an open access journal from MDPI, 14(16), 2373. DOI: 10.3390/ani14162373.

Javaheri Barfourooshi, H., Sadeghipanah, H., Asadzadeh, N., Hosseini, S. A., & Alizadeh-Ghamsari, A. H. (2023). Multi-attribute decision-making: Use of scoring methods to choose the best form of dietary fat supplement in pregnant Saanen goats. Veterinary medicine and science, 9(6), 2912–2919. DOI: 10.1002/vms3.1298.

Mierlita, D., Mierlita, S., Struti, D. I., & Mintas, O. S. (2023). Effects of Hemp Seed on the Production, Fatty Acid Profile, and Antioxidant Capacity of Milk from Goats Fed Hay or a Mixed Shrubs-Grass Rangeland. Animals : an open access journal from MDPI, 13(22), 3435. DOI: 10.3390/ani13223435.

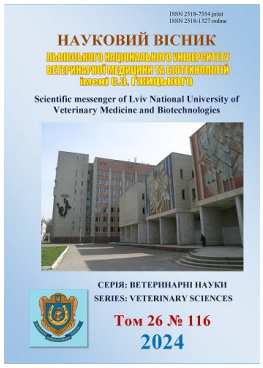
Pajor, F., Várkonyi, D., Dalmadi, I., Pásztorné-Huszár, K., Egerszegi, I., Penksza, K., Póti, P., & Bodnár, Á. (2023). Changes in Chemical Composition and Fatty Acid Profile of Milk and Cheese and Sensory Profile of Milk via Supplementation of Goats' Diet with Marine Algae. Animals : an open access journal from MDPI, 13(13), 2152. DOI: 10.3390/ani13132152.

Shunthwal, J., Sihag, Z. S., Magotra, A., Meetu, & Sihag, S. (2023). Investigating the impact of linseed supplementation, rich in omega-3 fatty acids, on the expression of immune genes in Beetal Goats. Animal biotechnology, 1–6. Advance online publication. DOI: 10.1080/10495398.2023.2263049.

Šlyžius, E., Anskienė, L., Palubinskas, G., Juozaitienė, V., Šlyžienė, B., Juodžentytė, R., & Laučienė, L. (2023). Associations between Somatic Cell Count and Milk Fatty Acid and Amino Acid Profile in Alpine and Saanen Goat Breeds. Animals : an open access journal from MDPI, 13(6), 965. DOI: 10.3390/ani13060965.

Taylor, R. D., & Clayton, E. H. (2023). Manipulating omega-3 and omega-6 fatty acids in sheep: depletion of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids by feeding different grain types. Animal Production Science, 63(13), 1296–1309. DOI: 10.1071/AN23150.

Zsombok, A., Desmoulins, L. D., & Derbenev, A. V. (2024). Sympathetic circuits regulating hepatic glucose metabolism: where we stand. Physiological reviews, 104(1), 85–101. DOI: 10.1152/physrev.00005.2023.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11606
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.4.084.1:636.087.7

Growth rate of piggles using iron and copper chelate complexes

T. V. Farionik✉, Ya. A. Yuzko

Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine

Article info

Received 02.09.2024
Received in revised form 03.10.2024
Accepted 04.10.2024

Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Str., 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.
Tel.:+38-067-997-52-42
E-mail: farionik19@gmail.com

Farionik, T. V., & Yuzko, Ya. A. (2024). Growth rate of piggles using iron and copper chelate complexes. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 40–46. doi: 10.32718/nvlvet11606

The intensification of the pig industry requires the breeding of highly productive young animals capable of providing high growth energy under good conditions of its maintenance and full feeding. Full feeding of suckling piglets in most farms of Ukraine is provided by pre-starter compound feeds of imported production, which leads to an increase in the cost price of pork. In addition, the traditional sources of trace elements in these mixed feeds are mineral salts in the form of sulfate and chloride compounds, the bioavailability of which is 12–35 %, which leads to environmental pollution with heavy metals, and the crystallized water contained in sulfate molecules in the premixes destroys vitamins and other biologically active substances. The degree of assimilation of trace elements increases with the use of feed additives with trace elements of organic origin. Representatives of such feed additives are complexes of trace elements (chelates). Taking into account the fact that suckling piglets need Ferum supplements to mother's milk and a sufficient amount of Cuprum on the 4–5th day of life, since Cuprum catalyzes the incorporation of Ferum into the heme structure and is an indispensable activator of hemoglobin synthesis and a stimulator of erythrocyte maturation, the study of the effect of this element in the composition of chelated of the complex in the pre-starter compound feed is relevant. In addition, the study of the economic and economic significance of the use of the chelate complex of Cuprum in the feeding of suckling piglets, the establishment of optimal norms of this supplement taking into account the breed and parentage, has an important scientific and practical significance. The domestic and foreign experience of effective pig farming shows that the realization of the hereditary qualities of modern high-performance pig breeds and obtaining ecologically clean products is possible only under the condition of the development and implementation of perfect technologies for the production of pig farming products, which must be consistent with the biological needs of animals. The main chain connecting the animal body with nature is feed. Therefore, not only from the physiological, but also from the technological and economic points of view, special attention has always been given to the quality of feed and its completeness. Also, among the factors determining the degree of realization of the genetic potential of animal productivity, feeding plays a predominant role, which accounts for 50–60 % of the overall breeding progress of populations and herds. Obtaining and growing highly productive young animals capable of providing high growth energy is one of the most important components of the intensification of the pig industry. In order to obtain healthy and well-developed piglets, breeders and sows should be used rationally, as well as create appropriate feeding conditions, in particular, early feeding of feed and feed additives and provision of conditions for increasing the number of digestive enzymes capable of breaking down the nutrients of plant feed in the piglets' body should be provided.

Key words: *piglets, compound feed, chelate compounds, iron, copper.*

Інтенсивність росту поросят за використання хелатних комплексів заліза та міді

Т. В. Фаріонік✉, Я. А. Юзько

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

Інтенсифікація галузі свинарства потребує розведення високопродуктивного молодняка, здатного забезпечувати високий темп росту за умов доброї годівлі та належного утримання. Для забезпечення повноцінної годівлі поросят-сисунів більшість українських господарств використовують передстартерні комбікорми імпортного виробництва, що підвищує собівартість свинини. Крім того, традиційними джерелами мікроелементів у цих комбікормах є мінеральні солі у вигляді сульфатних та хлоридних сполук, біодоступність яких становить лише 12–35 %. Це призводить до забруднення навколишнього середовища важкими металами, а кристалізована вода в молекулах сульфатів у складі премікcів руйнує вітаміни та інші біологічно активні речовини. Засвоєння мікроелементів підвищується при використанні кормових добавок з мікроелементами органічного походження, таких як хелати. Поросята-сисуни потребують дачі заліза вже на 4–5 день життя, а також достатньої кількості міді, оскільки мідь каталізує включення заліза в структуру гему і є незамінним активатором синтезу гемоглобіну та стимулятором продукування еритроцитів, звідси вивчення дії заліза і міді у складі хелатного комплексу в передстартерному комбікормі є актуальним. Важливе наукове і практичне значення має дослідження господарсько-економічного значення застосування хелатного комплексу міді і заліза у годівлі поросят-сисунів, встановлення оптимальних норм цієї добавки з урахуванням породи і порідності. Вітчизняний та зарубіжний досвід інтенсивного свинарства показує, що реалізація спадкових якостей сучасних високопродуктивних порід свиней та отримання екологічно чистої продукції можливі лише за умови розробки і впровадження досконалих технологій виробництва, які відповідають біологічним потребам тварин. Тому якості та повноцінності кормів завжди приділяється особлива увага не лише з фізіологічної, але й з технологічної та економічної точок зору. Годівля є одним із ключових чинників, що визначає ступінь реалізації генетичного потенціалу продуктивності тварин, і на неї припадає 50–60 % загального селекційного прогресу популяцій і стад. Вирощування високопродуктивного молодняку, який забезпечує швидкий темп росту, є ключовим елементом інтенсифікації свинарства. Для отримання здорових і добре розвинених поросят необхідно раціонально використовувати плідників і свиноматок, а також створювати оптимальні умови годівлі. Це включає своєчасне введення кормів і кормових добавок, а також забезпечення умов для підвищення кількості травних ферментів, здатних розщеплювати поживні речовини рослинних кормів в організмі поросят.

Ключові слова: *поросята, комбікорми, хелатні сполуки, залізо, мідь.*

Вступ

При нестачі або надлишку мікроелементів в організмі виникають захворювання, які називаються мікроелементозами. Найбільш поширеними є гіпомікроелементози, що виникають через дефіцит важливих мікроелементів. Гіпермікроелементози, які виникають через надлишок мікроелементів, зустрічаються значно рідше. Ці захворювання, як у нашій країні, так і за кордоном, ще недостатньо вивчені, особливо щодо патогенезу, клінічної діагностики, профілактики та ветеринарно-санітарної якості отриманої продукції (Bondi & Sklan, 1984; Aoyagi & Baker, 1993).

В умовах інтенсифікації тваринництва особливо важлива повноцінна годівля, яка дозволяє розкрити генетичний потенціал продуктивності тварин та отримати продукцію високої якості. Повноцінна годівля тварин ґрунтується на забезпеченні їхніх потреб в енергії, поживних і біологічно активних речовинах, серед яких важливу роль відіграють мінеральні речовини, зокрема мікроелементи. Вони забезпечують структурність і міцність скелету, входять до складу органічних сполук, підвищують активність ферментної системи організму та необхідні для синтезу гормонів. Також вони контролюють баланс води в організмі, регулюють баланс кислотного середовища, роботу м'язевої та нервової систем. Сприяють перетравності кормів, процесу травлення, підвищують захисні функції організму (Ellman, 1959; DeGoey et al., 1971; Bondi & Sklan, 1984; Aoyagi & Baker, 1993; Bremner & Beattie, 1995).

Нестача або надлишок окремих мікроелементів, порушення між ними оптимального співвідношення в раціонах призводить до сповільнення обмінних процесів, погіршення перетравності та використання поживних речовин корму, зниження продуктивності тварин, а при тривалій недостатності до гіпомікроелементозів.

Мета дослідження

Мета роботи – провести науковий огляд з вивчення впливу хелатних комплексів заліза та міді на інтенсивність росту поросят

Матеріал і методи досліджень

Електронний пошук публікацій було проведено в базах даних Web of Science, Scopus, PubMed та Google Scholar з використанням таких термінів, як "мікроелементи", "залізо", "мідь", "хелати", "поросята", "інтенсивність росту", "кормові добавки". Для пошуку необхідної інформації використано різні комбінації цих термінів. У процесі дослідження використано принципи об'єктивності та комплексного ставлення до вивчення проблеми.

Результати та їх обговорення

Мікроелементози у тварин відносять до ензоотичних (місцевих) захворювань, оскільки вони зумовлені недостатнім або надлишковим вмістом рухомих форм мікроелементів у ґрунтах, водних джерелах і рослинах відповідних місцевостей, так званих біогеохімічних зонах і провінціях. Ці захворювання завдають значних економічних збитків тваринництву внаслідок порушення обміну речовин в організмі знижується продуктивність тварин, понижується резистентність (Lowry et al., 1951; Ellman, 1959; Mavropoulou & Kosikowski, 1973; Gebhardt, 1980).

Відомо, що у поросят-сисунів найбільш напружений обмін речовин внаслідок високої інтенсивності росту. У них в перші дні життя гамма-глобуліни не виробляються, вони одержують їх з молозивом та молоком матері і таким чином у них в цей період створюється пасивний імунітет (Garkusha & Popovych, 2017).

З сьомого дня життя поросята вже можуть перетравлювати декстринований крохмаль. У шлунку по-

росят мало пепсину, і до тритижневого віку відсутня вільна соляна кислота (Gebhardt, 1980), а з тритижневого віку у процесі травлення в шлунку вже беруть участь соляна кислота і пепсин.

Згодовування поросятам передстартерних комбікормів сприяє швидкому збільшенню травних ферментів (Pohorilska & Farionik, 2023). Поросята уже через 8 діб після народження подвоюють свою масу, на 28-й день життя досягають щонайменше 7 кг (Bremner & Beattie, 1995), а в 6-місячному віці важать 110–120 кг (Stoyanovsky et al., 2015).

За даними ряду вчених (Mavropoulou & Kosikowski, 1973), ефективність галузі свинарства на 75 % залежить від біологічно повноцінного раціону поросят упродовж усього періоду їх вирощування та відгодівлі.

У перші дні життя біологічно повноцінну годівлю поросят-сисунів забезпечує материнське молоко. Проте вже на 4–5-й день у молоці свиноматок не вистачає заліза, а з другого тижня відчувається нестача міді та інших поживних і біологічно активних речовин. Передстартерні комбікорми повинні містити достатню кількість енергії, сирого та перетравного протеїну, амінокислот, вітамінів, макро- і мікроелементів, щоб разом з молоком матері забезпечувати повноцінне харчування поросят, їх нормальний ріст і розвиток (Farionik, 2018).

За різними рецептами передстартерних комбікормів вміст мінеральних речовин в них коливається в межах 180–202 г/кг, а обмінної енергії – 13,5–14,4 МДж/кг (Shenkin, 1995), а кількість протеїну забезпечується за рахунок включення сухого знежиреного молока (від 5 % до 20 %).

Щоб годівля поросят була біологічно повноцінною, необхідно знати потребу поросят у мікроелементах в різні періоди їх вирощування, залежно від віку, статті, живої маси, інтенсивності росту та напряму продуктивності. Поросята-сисуни живою масою 5 кг мають отримувати за добу приблизно 6,3 МДж енергії (Bremner & Beattie, 1995). В перші дні життя джерелом енергії для поросят є материнське молоко, а потім цю потребу мають забезпечувати передстартерні комбікорми з високою концентрацією енергії в 1 кг сухої речовини та мікро- макроелементи.

Експериментально доведено, що оптимальною концентрацією обмінної енергії в 1 кг сухої речовини раціону для поросят-сисунів 1–10 днів життя є 17,8 МДж, для 11–28 днів – 15,5 МДж (Panesar et al., 2007), а під час відгодівлі підсвинків – 12,5–13,5 МДж (Milne, 1994). Поросята із сповільненим ростом конвертують у масу тіла 3,6 % енергії корму, швидкорості – 18–22 %, скороспілі – 33–35 % (Farionik, 2018).

Продуктивність поросят-сисунів та їх ріст і розвиток крім енергетичного живлення також залежить від кількості та якості інших поживних речовин зокрема органічних солей заліза та міді і їх хелатних комплексів. Мінеральні комплекси та елементи є основою всіх життєвих процесів, вони беруть участь у важливих фізіологічних функціях тварин, у тому числі поросят-сисунів (Pohorilska & Farionik, 2023).

Інтенсивність росту поросят в різні періоди життя значно змінюється, отже змінюється і потреба в мінеральному живленні. Найвища необхідність мікроелементів у поросят-сисунів, оскільки вони в перші дві декади життя відкладають до 8–16 г білку, тоді як дорослі – 0,3–0,4 г на 1 кг живої маси. Тому бажано, щоб мікроелементи кормів у раціонах поросят-сисунів містили легкорозчинні у воді і солях фракції – альбуміни і глобуліни, які інтенсивно всмоктуються і засвоюються в організмі свиней (Farionik, 2018).

Високих результатів під час відгодівлі свиней можна досягнути лише в тому випадку, якщо раціони містять не тільки достатню кількість сирого і перетравного протеїну, але і повноцінну кількість мікроелементів і незамінних амінокислот (Vyslotska et al., 2021). Потреба у мікроелементах 10–30-добових поросят становить відповідно 32 і 24 %.

Амінокислоти беруть участь в утворенні захисних речовин – антитіл, антитоксинів та ін., входять до складу секретів залоз внутрішньої секреції – гормонів, ферментів та інших біологічно активних речовин, сприяють нормалізації осмотичного тиску, водного обміну організму, беруть участь в обміні ліпідів, мінеральних речовин і вітамінів (Mavropoulou & Kosikowski, 1973; Onodera, 1993; Panesar et al., 2007).

Нестача в раціоні свиней хоча б однієї з 10 незамінних амінокислот, навіть при достатній кількості протеїну, знижує використання інших амінокислот і негативно впливає на організм тварини, подібно до гострого дефіциту мікроелементів. Основою раціону свиней є концентрати, зокрема зерно злакових культур, відповідно у їхньому раціоні часто бракує таких амінокислот, як лізин, метіонін, цистин та триптофан, а також важливих для їхнього життя мікроелементів заліза та міді (Panesar et al., 2007).

З віком потреба в мінеральних речовинах та амінокислотах знижується. Якщо поросятам 21–60-денного віку необхідно 1,2 % лізину; 0,6 % метіоніну; 0,2 % триптофану в сухій речовині раціону, то поросятам старше 6-місячного віку – вдвічі менше, відповідно, 0,54; 0,32 і 0,1 % (Farionik, 2018).

Відомо, що мікроелементи в надлишку проходять транзитом в організмі поросят, тому в раціоні її кількість має не перевищувати 3–4 % від сухої речовини корму. Встановлено, що зі збільшенням органічних речовин на 1 % їх засвоюваність знижується в цілому на 3 %, як і засвоюваність поживних речовин усього раціону (Lowry et al., 1951).

Поросята мають отримувати з кормами певну кількість жиру і незамінних жирних кислот. В організмі свиней ліпіди в основному утворюються з вуглеводів, а точніше тільки з їх насичених жирних кислот. Ненасичені кислоти (лінолева, ліноленова та арахідонова), які виконують функції розчинення, транспортування і забезпечення активності жиророзчинних вітамінів, гормонів та інших життєво важливих речовин, мають надходити з жирами кормів. Тому в організм поросят повинно надходити з кормами як мінімум 1-1,5 % жиру, в розрахунку на суху речовину (Gebhardt, 1980).

Велику роль у годівлі свиней відіграють мінеральні речовини та вітаміни (Martyshuk et al., 2019; 2022). Їх дефіцит призводить не лише до перевитрат кормів, а й до затримки росту і розвитку, зниження захисних

функцій організму та появи різних хвороб. Тому балансування раціонів за мінеральними речовинами і вітамінами є необхідним, особлива увага приділяється життєво важливим залізу та міді.

За існуючими нормами, на кормову одиницю поросятам-сисунам рекомендується давати до 8,6–7,8 г Ca; 6,5–6,2 г P; 1,9–3,3 г NaC1; 70–80 мг Fe; 9,8–11,6 мг Cu; 53–58 мг Zn; 27,5–30 мг Mn; 0,8–0,83 мг Co; 0,2–0,23 мг I (Onodera, 1993; Milne, 1994).

Потреба поросят-сисунів у жиророзчинних вітамінах на 1 кг сухої речовини становить: А – 7 тис. МО , D_3 – 625–732 МО і Е – 43–44 мг [139, 70, 131], у водорозчинних: B_1 – 3–3,4 мг; B_2 – 6,8–7,1 мг; B_3 – 21,9–22,0 мг; B_4 – 44 мг; B_5 – 60–70 мг; B_{12} – 34 мг (Onodera, 1993).

Основним при організації годівлі поросят-сисунів є раннє привчання їх до підкормки і кормів, з метою запобігання розладам травлення та анеміям. Дотримання цих принципів разом з високою молочністю свиноматок сприятиме інтенсивному росту і розвитку молодняку. Раннє привчання тварин до корму дозволяє отримувати поросят при відлученні з більшою живою масою, що, в свою чергу, забезпечує, при організації годівлі поросят на нормованій основі (Bondi & Sklan, 1984), досягнення поросятами, з віком, живої маси 100–110 кг.

Адже за інтенсивної технології виробництва свинини, поросят від свиноматок відлучають в 28 днів при живій масі 7–8 кг. У перші 10 днів життя витрати на прирости живої маси поросят-сисунів покриваються поживними речовинами молока матері на 100 %, у другій декаді – приблизно на 82 %, в третю – на 55 % (Bremner & Beattie, 1995). Іншу кількість поживних речовин поросята мають отримати за рахунок додавання до їхнього раціону хелатних сполук заліза та міді.

Щоб забезпечити поросят енергією для росту та профілактувати анемію, їм необхідно згодовувати в передстартерних комбікормах високоенергетичні корми – овес та ячмінь без плівок, кукурудзу, пшеницю разом з додаванням хелатного комплексу заліза та міді. Серед кормових культур, за рахунок яких забезпечують поросят мікро-, макроелементами, чільне місце належить бобовим (горох, люпин, соя), кормам тваринного походження, дріжджам та шротам. Найбільше мінеральних речовин в своєму складі містять корми тваринного походження – молоко і відходи – молочні, м'ясні, кров'яні, а також м'ясо-кісткове борошно (Ohorodnichuk et al., 2024).

Забезпечення збалансованої годівлі в ранньому віці приводить до збільшення живої маси поросят як за рахунок більш високих їхніх середньодобових приростів, так і вирівняності їх у гнізді (Martyshuk et al., 2019; 2022).

В повноцінній годівлі тварин, у тому числі й поросят-сисунів, важлива роль відводиться мінеральним елементам, тому що вони беруть активну участь в обміні речовин, забезпечують нормальні умови для роботи всіх внутрішніх органів, м'язів і нервової системи (Farionik, 2018).

Мінеральні елементи використовуються організмом тварин як структурний матеріал, вони беруть участь у ферментативних процесах травлення, всмоктування, синтезу, розпаду, а також видалення продуктів обміну з організму. Мінеральні речовини позитивно впливають на активність ферментів, гормонів, вітамінів, стабілізують кислотно-лужну рівновагу і осмотичний тиск. Вони впливають на функції кровотворення, ендокринних залоз, захисні реакції організму, мікрофлору травного тракту, беруть участь у біосинтезі білка, зміцнюють проникність клітинних мембран тощо (Ohorodnichuk et al., 2023).

Відсутність або нестача окремих мінеральних елементів, а також порушення їх співвідношення призводить до зниження ефективності використання поживних речовин раціону і, як наслідок, – до зниження продуктивності тварин. На мінеральні речовини припадає 4–5 % маси тіла тварин, з них на макроелементи – 99,6 %, а на мікроелементи – 0,4 % (Usenko et al., 2020; Ohorodnichuk et al., 2024).

Основне джерело мінеральних елементів для тварин – це корми. Проте мінеральний склад останніх залежить від біогеохімічної зони території розташування господарств, типу ґрунтів, кліматичних умов, виду рослин, агрохімічних заходів, технології збирання, зберігання, підготовки до згодовування та інших чинників. У зв'язку з цим, нерідко спостерігається нестача одних і надлишок інших елементів, що призводить до виникнення захворювань, зниження продуктивних та репродуктивних властивостей, плодючості тварин, погіршення якості продукції та ефективності використання корму (Vyslotska et al., 2021; Povod et al., 2022).

Для балансування раціонів за мінеральними елементами крім рослинних і тваринних кормів використовують мінеральні добавки. Мінеральні елементи в кормах і мінеральних добавках містяться у вигляді органічних сполук (оксалатів, хлорофілу) або солей фосфорної, сірчаної, вугільної та деяких інших кислот.

Визначення загального вмісту мінеральних речовин у кормах і кормових добавках ще не дає повного уявлення про них як джерело макро- і мікроелементів, тому що лише певна їх частина може засвоюватись і перетворюватися в організмі в функціонально активну форму. Тому було введено поняття біологічної доступності мінеральних елементів. Дослідники під біологічною доступністю розуміють ефективність засвоювання і використання макро- та мікроелементів тваринами з різних джерел або при різному фізіологічному стані організму (Lowry et al., 1951).

Засвоєння мікроелементів в організмі тварин зокрема заліза та міді, залежить від їх взаємодії з іншими речовинами корму в шлунково-кишковому каналі, від можливості утворення комплексних сполук, форми, в якій вони містяться в кормах, а також від стабільності і розчинності їх сполук. Характерно, що органічні сполуки мікроелементів порівняно з неорганічними мають вищу біологічну доступність (Martyshuk & Hutyi, 2021; Martyshuk et al., 2021; Kozenko et al., 2022).

З іншого боку, не можна не відзначити і той факт, що організм тварин є чутливим не лише до абсолют-

ного вмісту мікроелементів у раціоні, але й до їх співвідношення. Різні поєднання одних і тих самих мікроелементів, що застосовуються в однакових дозах, порізному впливають на обмінні процеси в організмі тварин та їхню продуктивність. Очевидно, це є наслідком складних взаємозв'язків мікроелементів в організмі, що виникають на різних рівнях в органах травлення, а також на рівні клітинного метаболізму (Jun & Farionik, 2023).

Таким чином, точна потреба тварин у мінеральних речовинах може бути визначена лише при врахуванні взаємодії організму з тою хімічною формулою, в якій вони містяться в кормах (Gutyj et al., 2017; Khalak et al., 2020).

Як зазначають багато авторів (DeGoey et al., 1971; Blaabjerg & Damgaard Poulsen, 2017), роль мікроелементів заліза та міді в живленні високопродуктивних порід свиней і їх гібридів значно підвищується, в зв'язку з утриманням тварин у промислових комплексах та пов'язаним з цим інтенсивність обміну поживних і біологічно активних речовин в їхньому організмі.

Інтенсифікація виробництва продукції свинарства, а отже відірваність від природних умов утримання, висока енергія росту гібридного молодняку, невідповідні екологічні складові – підвищення вмісту важких металів у воді, ґрунті і рослинах (Bremner & Beattie, 1995) стимулюють до пошуку нових джерел надходження мінеральних елементів в організм тварин (Ellman, 1959).

Висновки

Отже, вирощування поросят є важливим етапом в системі безпосереднього виробництва продукції.

Залізо є критично важливим для запобігання анемії у новонароджених поросят, оскільки їх природні запаси заліза обмежені. Введення заліза у вигляді ін'єкцій або з кормом у вигляді органічних солей та їх хелатних сполук забезпечує нормальний розвиток кровотворної системи. Достатня кількість заліза сприяє кращому росту та зростання приростів у поросят, що впливає на загальну продуктивність та якість тваринницької продукції. Залізо сприяє зміцненню імунітету, що знижує ризик захворювань та покращує неспецифічну резистентність тварин. Підтримка оптимального рівня заліза у свиней сприяє виробництву м'яса високої якості, що важливо для споживача.

Мідь має сильні антибактеріальні властивості, що допомагає у боротьбі з патогенними мікроорганізмами у кишечнику свиней, зменшуючи ризик інфекцій та захворювань. Введення міді в раціон свиней у вигляді органічних солей та їх хелатних сполук, сприяє кращому засвоєнню кормів та покращенню росту, що позитивно впливає на продуктивність тварин. Вона бере участь у багатьох ферментативних процесах в організмі свиней, що сприяє нормалізації обміну речовин та підтримці здоров'я. Її недостатність може призвести до різних проблем зі здоров'ям, включаючи порушення росту та розвитку, саме тому її оптимальний рівень у раціоні є важливим для підтримки здоров'я тварин.

Регулярний моніторинг рівнів заліза та міді у кормах та в організмі свиней допомагає уникнути як дефіциту, так і надлишку, як в одному, так і другому випадках є небажаним і шкідливим.

Необхідно забезпечувати збалансовану годівлю свиней з урахуванням потреб у мікроелементах, що сприяє оптимальному росту та здоров'ю. Використання заліза та міді у свинарстві є важливим аспектом у забезпеченні здоров'я та продуктивності тварин, що вимагає уважного підходу та відповідних знань.

У подальших наших дослідженнях ми плануємо вивчити вплив нестачі та корегування раціонів дефіцитними мікроелементами, а саме заліза та міді на дослідних тваринах, а також їх вплив на фізіологічні показники, та в подальшому на якість тваринницької продукції.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Aoyagi, S., & Baker, D. H. (1993). Nutritional evaluation of copper-lysine and zinc-lysine complexes for chicks. Poultry science, 72(1), 165–171. DOI: 10.3382/ps.0720165.

Blaabjerg, K., & Damgaard Poulsen, H. (2017). The use of zinc and copper in pig production. Nationalt Center for Jordbrug og Fodevarer, 1–17. URL: https://pure.au.dk/ws/files/116535883/2017_05_01_Pigs_zinc_and_copper_review.pdf.

Bondi, A., & Sklan, D. (1984). Vitamin A and carotene in animal nutrition. Progress in food & nutrition science, 8(1-2), 165–191. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6385136.

Bremner, I., & Beattie, J. H. (1995). Copper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions. The Proceedings of the Nutrition Society, 54(2), 489–499. DOI: 10.1079/pns19950017.

DeGoey, L. W., Wahlstrom, R. C., & Emerick, R. J. (1971). Studies of high level copper supplementation to rations for growing swine. Journal of animal science, 33(1), 52–57. DOI: 10.2527/jas1971.33152x.

Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. Archives of biochemistry and biophysics, 82(1), 70–77. DOI: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.

Farionik, T. (2018). Use in the form of mixed complex of copper. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 20(92), 64–67. DOI: 10.32718/nvlvet9213.

Garkusha, S., & Popovych, Y. (2017). Some macroscopic changes in the internal the organs of piglets at colibacteriosis. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 19(78), 104–107. DOI: 10.15421/nvlvet7821.

Gebhardt, G. (1980). Eiweiß- und Aminosäurenverwertung in Beziehung zum Stoffwechsel der limitierenden Aminosäure. Archiv für Tierernaehrung, 30(1-3), 63–71. DOI: 10.1080/17450398009441181.

Gutyj, B., Leskiv, K., Shcherbatyy, A., Pritsak, V., Fedorovych, V., Fedorovych, O., Rusyn, V., & Kolomiiets, I. (2017). The influence of Metisevit on biochemical and morphological indicators of blood of piglets under nitrate loading. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 8(3), 427–432. DOI: 10.15421/021766.

Jun, V., & Farionik, T. (2023). Productivity of pigs under the conditions of introduction of the additive of the mixed ligand complex of Cuprum. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(98), 132–136. DOI: 10.32718/nvlvet-a9822.

Khalak, V., Gutyj, B., Bordun, O., Ilchenko, M., & Horchanok, A. (2020). Effect of blood serum enzymes on meat qualities of piglet productivity. Ukrainian Journal of Ecology, 10(1), 158–161. DOI: 10.15421/2020_25.

Khalak, V., Gutyj, B., Bordun, O., Horchanok, A., Ilchenko, M., Smyslov, S., Kuzmenko, O., & Lytvyshchenko, L. (2020). Development and reproductive qualities of sows of different breeds: innovative and traditional methods of assessment. Ukrainian Journal of Ecology, 10(2), 356–360. DOI: 10.15421/2020_109.

Khalak, V., Gutyj, B., Bordun, O., Horchanok, A., Ilchenko, M., Smyslov, S., Lytvyshchenko, L., & Kuzmenko, L. (2020). Large White breed sows. Ukrainian Journal of Ecology, 10(4), 122–126. DOI: 10.15421/2020_178.

Kozenko, O. V., Krempa, N. Yu., Gutyj, B. V., Chorny, M. V., Shkromada, O. I., Zhylina, V. M., & Martyshuk, T. V. (2022). Dynamics of morphological and biochemical indicators of blood of young pigs using Globigen® Pig Doser and Globigen ® Jump Start with different methods of their keeping. Scientific Mes-senger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 24(107), 100–109. DOI: 10.32718/nvlvet10717.

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. The Journal of biological chemistry, 193(1), 265–275. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14907713.

Martyshuk, T. V., & Hutyi, B. V. (2021). Imunofiziolohichnyi stan ta antyoksydantnyi potentsial orhanizmu porosiat za umov oksydatsiinoho stresu ta dii koryhuiuchykh chynnykiv: monohrafiia. Lviv: SPOLOM (in Ukrainian).

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., & Khalak, V. I. (2021). System of antioxidant protection of the body of pig-lets under the action of feed additive “Butaselmevit-plus”. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricul-tural Sciences, 4(2), 38–43. DOI: 10.32718/ujvas4-2.07.

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Khalak, V. I., Sus, H. V., & Vus, U. M. (2022). The influence of feed additive «butaselmevit-plus» on the protein synthesis function of the liver of piglets at weaning. Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 16th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA, 9–13.

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I. (2019). Morphological and biochemical indices of piglets' blood by the action of feed additive “Butaselmevit-plus”. The Animal biology, 21(4), 65–70. DOI: 10.15407/animbiol21.04.065.

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I., & Todoriuk, V. B. (2019). Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive “Bu-taselmevit-plus”. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 2(2), 27–30. DOI: 10.32718/ujvas2-2.06.

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Zhelavskyi, M. M., Midyk. S. V., Fedorchenko, A. M., Todoriuk, V. B., Nahirniak, T. B., Kisera, Ya. V., Sus, H. V., Chemerys, V. A., Levkivska, N. D., & Iglitskej, I. I. (2020). Effect of Butaselmevit-Plus on the immune system of piglets during and after weaning. Ukrainian Journal of Ecology, 10(2), 347–352. DOI: 10.15421/2020_106.

Martyshuk, T., Gutyj, B., Vyshchur, O., Paterega, I., Kushnir, V., et al. (2022). Study of Acute and Chronic Toxicity of “Butaselmevit” on Laboratory Animals. Arch Pharm Pract., 13(3), 70–75. DOI: 10.51847/XHwVCyfBZ3.

Mavropoulou, I. P., & Kosikowski, F. V. (1973). Composition, Solubility, and Stability of Whey Powders. Journal of Dairy Science, 56(9), 1128–1134. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(73)85321-4.

Milne, D. B. (1994). Assessment of copper nutritional status. Clinical chemistry, 40(8), 1479–1484. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044985.

Ohorodnichuk, H., Razanova, O., Skoromna, O., & Farionik, T. (2023). Feeding and killing indicators of pigs using the drug “Kronocid-L”. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(99), 22–27. DOI: 10.32718/nvlvet-a9904.

Ohorodnichuk, H., Zagamula, V., Zagamula, Y., & Trembitskyi, Y. (2024). Killing indicators and quality of muscle tissue of pigs after administration of the drug “Kronocid-L” into the diet. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 26(100), 70–74. DOI: 10.32718/nvlvet-a10010.

Onodera, R. (1993). Methionine and lysine metabolism in the rumen and the possible effects of their metabolites on the nutrition and physiology of ruminants. Amino acids, 5(2), 217–232. DOI: 10.1007/BF00805984.

Panesar, P. S., Kennedy, J. F., Gandhi, D. N., & Bunko, K. (2007). Bioutilization of Whey for Lactic Acid Production. Food Chemistry, 105(1), 1–14. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.03.035.

Pohorilska, V., & Farionik, T. (2023). Ways of growth stimulation of piglets with the help of biologically active drugs. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(98), 149–153. DOI: 10.32718/nvlvet-a9825.

Povod, M., Mykhalko, O., Povoznikov, M., Gutyj, B., Koberniuk, V., Shuplyk, V., Ievstafiieva, Y., & Buchkovska, V. (2022). Efficiency of using high-protein sunflower meal instead of soybean meal in feeding of growing piglets. Scientific Papers. Series “Management, Economic Engineering in Agriculture and rural development”, 22(4), 595–602.

Povoznikov, M., Povod, M., Gutyj, B., Borschenko, V., Verbelchuk, T., Lavryniuk, O., Koberniuk, V., & Mykhalko, V. (2022). Productivity of sows and growth of

sucked piglets during one-phase and two-phase feeding them. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 24(97), 162–168. DOI: 10.32718/nvlvet-a9728.

Shenkin, A. (1995). Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 11(1 Suppl), 100–105. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7749254.

Stoyanovsky, V. G., Matsyuk, I. O., Kolotnitsky, V. A., Kolomiets, I. A., & Kamratska, I. O. (2015). State immunity nonspecific pigs in different periods of ontogeny stress at inclusion in the diet additives «B-glucan» and «Biovir». Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 17(1), 162–168. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/287.

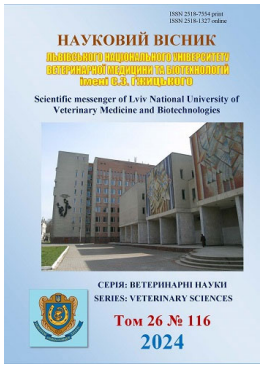
Usenko, S., Shostya, A., Stoyanovskyy, V., Birta, G., Kuzmenko, L., & Myronenko, O. (2020). Influence of the microelement lactates on prooxidant-antioxidant homeostasis in boars. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 22(92), 28–34. DOI: 10.32718/nvlvet-a9206.

Vyslotska, L., Gutyj, B., Khalak, V., Martyshuk, T., Todoriuk, V., Stadnytska, O., Magrelo, N., Sus, H., Vysotskyi, A., Vus, U., & Magrelo, V. (2021). The level of products of lipid peroxidation in the blood of piglets at the action feed additive “Sylimevit”. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 23(95), 154–159. DOI: 10.32718/nvlvet-a9523.

Vyslotska, L., Gutyj, B., Kozenko, O., Khalak, V., Chornyj, M., Martyshuk, T., Krempa, N., Vozna, O., & Todoriuk, V. (2021). System of antioxidant protection of the body of piglets under the action of feed additive “Sylimevit”. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 23(104), 10–17. DOI: 10.32718/nvlvet10402.

Yousef, M. I., Salem, M. H., Ibrahim, H. Z., Helmi, S., Seehy, M. A., & Bertheussen, K. (1995). Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes, 30(4), 513–534. DOI: 10.1080/03601239509372951.

Yu, S., Van den Berg, G. J., & Beynen, A. C. (1995). Copper metabolism in analbuminaemic rats fed a high-copper diet. Comparative biochemistry and physiology. Part A, Physiology, 110(3), 259–266. DOI: 10.1016/0300-9629(94)00153-k.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11607
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 615.375:638.1:615.453

To study the cumulative properties of an immunostimulant based on 1,2,4-triazole

O.-L. I. Labunska✉, V. M. Hunchak, B. V. Gutyj, M. P. Soltys

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 04.09.2024
Received in revised form 07.10.2024
Accepted 08.10.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-093-737-27-57
E-mail: labywka@gmail.com

Labunska, O.-L. I., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., & Soltys, M. P. (2024). To study the cumulative properties of an immunostimulant based on 1,2,4-triazole. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 47–53. doi: 10.32718/nvlvet11607

During the study of the cumulative properties of the new immunostimulant "Immunokor," it was found that its 28-day intramuscular (in increasing doses) administration to the tissues of laboratory animals (white rats) does not cause death. The cumulation coefficient of the studied agent is 12.9 units, which defines it as a drug that does not have cumulative properties. The observations confirmed that intoxication's occurrence and clinical manifestations were not observed. Against the background of slight depression, inactivity, and lack of appetite in individual animals of the experimental group, which occurred only in the first 10 days of the experiment, full compliance with behavioral and reflex reactions in animals was revealed. There were no disorders of the central nervous system, digestive, and excretory systems. The skin and the skin in the experimental group's animals did not differ in any way from their counterparts in the control. No local or reflex reaction to the drug or an allergic reaction to its repeated administration was detected. Intramuscular administration of the drug "Immunokor" did not affect the body weight of rats in the experimental group. The revealed tendency to change the weight coefficients of the liver, spleen, and kidneys is a short-term and restorative reaction of the organism of experimental animals to prolonged and significant doses of a foreign substance. When studying the cumulative properties of Immunokor, it was found that it can cause specific shifts in the homeostasis of experimental rats. In the absence of significant morphological changes from the hematopoietic system, signs characteristic of a negative assessment of the functional state of the liver were detected (increase in volume, change in color, pinpoint hemorrhages, increase in serum creatinine concentration, and AST activity). It was found that already 14 days after the last intramuscular injection of the drug, the studied indicators (weight coefficients of internal organs, hematological and biochemical blood parameters) characterized the absence of any macrostructural and functional changes in the body of laboratory animals.

Key words: *immunokor, cumulation, laboratory rats, morphological and biochemical blood parameters.*

До вивчення кумулятивних властивостей імуностимулювального засобу на основі 1,2,4-тріазолу

О.-Л. І. Лабунська✉, В. М. Гунчак, Б. В. Гутий, М. П. Солтис

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

За дослідження кумулятивних властивостей нового імуностимулюального засобу "Імунокор" встановлено, що його 28-добове внутрішньом'язове (наростаючими дозами) надходження в тканини лабораторних тварин (білі щурі) загибелі не викликає. Коефіцієнт кумуляції досліджуваного засобу на рівні 12,9 одиниці, що визначає його як препарат, який не володіє кумулятивними властивостями. За проведеними спостереженнями підтверджено, що виникнення та клінічного прояву інтоксикації не спостерігалось. На тлі незначного пригнічення, малорухливості та відсутності апетиту в окремих тварин дослідної групи, що виникали лише

в перші 10 діб досліду, виявлено повну відповідність поведінкових і рефлекторних реакцій у тварин. Будь-яких розладів з боку центральної нервової системи, системи травлення і виділення не було. Шкірний покрив і сама шкіра у тварин дослідної групи нічим не відрізнялася від аналогів у контролі. Прояву місцевої чи рефлекторної реакції на дію препарату, як і алергічної реакції на повторне його введення, не виявлено. Внутрішньом'язове введення препарату "Імунокор" не впливало на масу тіла щурів дослідної групи. Виявлена тенденція щодо зміни вагових коефіцієнтів печінки, селезінки, нирок є короткочасовою і відновлювальною реакцією організму піддослідних тварин на тривале і в значних дозах поступлення чужорідної речовини. За вивчення кумулятивних властивостей Імунокору встановлено, що він може викликати певні зрушеня в гомеостазі піддослідних щурів. За відсутності суттєвих морфологічних змін з боку кровотворної системи виявлено ознаки, характерні для негативної оцінки функціонального стану печінки (збільшення об'єму, зміна кольору, крапкові крововиливи, зростання концентрації в сироватці крові креатиніну та активності АсАТ). При цьому встановлено, що вже через 14 діб після останнього внутрішньом'язового введення засобу досліджувані показники (вагові коефіцієнти внутрішніх органів, гематологічні та біохімічні показники крові) характеризували відсутність будь-яких макроструктурних і функціональних змін в організмі лабораторних тварин.

Ключові слова: *імунокор, кумуляція, лабораторні щури, морфологічні та біохімічні показники крові.*

Вступ

Одним з важливих чинників розвитку грибкової інфекції у тварин є їх імунорезистентність. Досягти відповідного рівня неспецифічного, гуморального і специфічного імунітету зазвичай вдається лише за рахунок його відповідної корекції. Ринок засобів імуномоделювальної їх дії у ветеринарній практиці України немалий. Наявні й засоби закордонного виробництва. Однак у силу різних причин, зокрема специфіки дії у дрібних домашніх тварин, потреба в постійному пошуку і створенні нових препаратів постійно зростає (Gutyj et al., 2018; Vasylyev et al., 2021; Karpenko et al., 2022).

Нами у співпраці з колегами Запорізького державного медичного університету створено новий ін'єкційний імунотропний засіб під назвою "Імунокор", діючою речовиною якого є тіопохідна 1,2,4-тріазолу (Martynyshyn et al., 2017; Martynyshyn, 2018; Martynyshyn et al., 2019).

При створені нових ветеринарних засобів, зокрема за включення до їх складу новосинтезованих субстанцій, важливою є їх токсикологічна оцінка. Нашими попередніми дослідженнями було підтверджено, що "Імунокор" в умовах гострого і підгострого дослідів проявив себе як малотоксична лікарська речовина. За отриманим показником DL_{50} він належить до IV класу токсичності.

Поряд з визначенням граничних доз (концентрацій в системі токсометричних даних важливим є встановлення рівня небезпеки хронічної дії препаратів, тобто їх ступеня кумулятивної активності за низької інтенсивності шкідливого агента. Виявлення кумулятивних властивостей хімічних чинників є одним з важливих етапів їх токсичної оцінки (Kotsiumbas et al., 2006; Varkholiak & Gutyj, 2018; Kushnir et al., 2021; 2022). Отримані наукові повідомлення щодо кумулятивних властивостей новостворених препаратів будуть важливими в контексті розуміння їхньої токсикодинаміки, що своєю чергою дозволятиме прогнозувати потенційну небезпеку від застосування досліджуваного засобу впродовж встановленого періоду лікування. Вважають, що чим сильніше виражені кумулятивні властивості досліджуваного засобу, тим меншими є його граничні допустимі концентрації (Litvinova et al., 2001; Hunchak et al., 2020; Lavryshyn et al., 2023).

Багаторазове введення в організм тварин лікарської речовини сприяє її накопиченню в організмі. Клінічно це зазвичай проявляється ефектами на тлі повторного введення дози речовини, коли наступна доза потрапляє в організм раніше, ніж закінчується ефект від попередньої.

Для отримання вірогідних результатів з оцінки кумулятивних властивостей нового ветеринарного препарату важливим є дотримання умов проведення дослідження. Такими є зокрема застосування в процесі експерименту лікувального засобу в дозах, які є часткою % від DL_{50}; режим і термін та шлях його введення; вид і стать підослідних тварин, а також вибір прийому кількісного вираження кумулятивного процесу (Kosenko et al., 1997; Katsaraba et al., 2022; Varkholiak et al., 2022; Sachuk et al., 2023).

Отже, теоретичне вивчення кумуляції нового препарату в організмі тварин є важливим і багатоетапним процесом, а отримані результати щодо узагальненого ефекту кумуляції дадуть можливість більш фахово підійти до оцінки механізмів інтоксикації та розвитку побічних і віддалених ефектів.

Мета дослідження

Метою роботи є вивчення кумулятивних властивостей імуностимулювального засобу на основі 1, 2, 4-тріазолу.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження щодо вивчення кумуляції нового імуностимулювального засобу "Імунокор" нами проведено в умовах віварію ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок (м. Львів) і лабораторії кафедри фармакології та токсикології ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького на лабораторних білих щурах. Досліджуваних тварин підбирали за принципом аналогів методом рандомінації. Утримання, їх догляд та годівля відповідали встановленим вимогам. Температура і вологість в приміщенні, де утримувались піддослідні тварини, були на рівні рекомендованих. Тварини перебували у спеціальних клітках (по 3 особини в кожній), мали постійний доступ до корму і води. В годівлі лабораторних щурів використовувався стандартний, гранульований, збалансований за всіма поживними і мінеральними речовинами корм (Varkholiak & Gutyj, 2019).

Всі експериментальні дослідження з вивчення кумуляції новоствореного засобу проведені відповідно до правил і вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експе-

риментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986) (Yevropeiska konventsiia, 1986).

Визначення кумулятивних властивостей препарату "Імунокор" проводили на білих щурах, 3–4-місячного віку, масою тіла 190–200 г, згідно з тест-методом "субхронічної токсичності" за К. S. Lim зі співавторами, у модифікації К. К. Сидорова (Kotsiumbas et al., 2006). З цією метою було сформовано дослідну (Д) і контрольну (К) групи тварин по 5 особин у кожній. Препарат вводили щоденно, у наростаючих дозах, упродовж 28 діб, внутрішньом'язово. Тваринам дослідної групи введення препарату починали з дози 2,5 мл/кг м.т., що становило 1/10 від максимально введеної дози препарату. Через кожні чотири доби дозу препарату збільшували у 1,5 рази. Тваринам контрольної групи, за подібною схемою вводили воду для ін'єкцій.

Упродовж усього періоду експерименту за тваринами вели спостереження, враховуючи при цьому їх загальний стан, характер і ступінь активності, координацію рухів, наявність тремору, судом, парезів, паралічів, виділень з очей, носа, зміну кольору шкірних покривів, зміну маси тіла, апетиту тощо.

Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою Ю. Г. Кагана і В. В. Станкевич:

$$К_{кум} = DL_{50\ n} : DL_{50\ I},$$

де: $К_{кум}$ – коефіцієнт кумуляції,

$DL_{50\ n}$ – середні летальні дози при n – разовому введенні,

$DL_{50\ I}$ – середні летальні дози при одноразовому введенні.

Середню сумарну введену дозу препарату на одну дослідну тварину визначали за К. К. Сидоровим (Kosenko et al., 1997; Litvinova et al., 2001; Kotsiumbas et al., 2006).

Для визначення масових коефіцієнтів внутрішніх органів, а також для відбору проб крові для проведення гематологічних та біохімічних досліджень на 29-у добу експерименту і за припинення застосування досліджуваного засобу (на 42-у добу досліду) за легкого хлороформного наркозу проводили декапітацію тварин (Kravtsiv & Romanyshyn, 2001; Zon et al., 2009). Отримані результати обробляли статистично із визначенням середніх величин, достовірного інтервалу при наявному рівні значущості $P > 0,05$ з урахуванням критерію Стьюдента.

Дослідження щодо визначення окремих гематологічних і біохімічних показників проведено за загальновизнаними методами, в тому числі з використанням гематологічного аналізатора Mythic-18 та напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 на основі стандартів фірми Human (Vlizlo et al., 2012).

Результати та їх обговорення

При визначенні кумулятивних властивостей досліджуваного засобу тест-методом "субхронічної токсичності" упродовж 28-добового застосування препарату не було виявлено загибелі тварин. Загалом функціональний стан піддослідних тварин (Д) суттєвих змін, порівняно з контролем, не зазнавав. Поведінкова і рефлекторна активність в них були збережені. Розладів з боку центральної нервової системи, зокрема порушень координації рухів, прояву тремору. судом, парезів чи паралічів не виявлено. Шерстяний покрив, шкіра у тварин дослідної групи нічим не відрізнялася від аналогів у контролі. Ознаки місцевої чи пострезорбтивної дії препарату за його довготривалого застосування в наростаючих дозах, були нехарактерними. Кон'юктивіту як реакції на довготривале поступлення досліджуваного засобу та його алергічного впливу не виявлено. При цьому було встановлено, що окремі лабораторні тварини за застосування препарату на 10-у добу досліду були дещо пригнічені, малорухливі, не завжди реагували на світлові та шумові подразники, не повністю поїдали корм. Однак в подальшому, після припинення поступлення препарату, їхній функціональний стан швидко відновлювався.

Сумарна середня введена доза (DL_{50n}) на одного щура протягом усього експерименту становила:

$$DL_{50n} = (2,5 \times 4) + (3,75 \times 4) + (5,63 \times 4) + (8,44 \times 4) + (12,7 \times 4) + (18,9 \times 4) + (28,5 \times 4) =$$
$$10+15+22,5+33,8+50,8+75,6+114 = 321,7 \text{ мл/кг.}$$

Згідно з формулою, коефіцієнт кумуляції ($К_{кум}$) становить:

$$К_{кум} = 321,7 : 25 = 12,9 \text{ одиниці.}$$

Отже, коефіцієнт кумуляції "Імунокору" становить 12,9 одиниці та характеризує його як такий, що не володіє кумулятивними властивостями.

Результати визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів на тлі дії "Імунокору" після макроскопічної оцінки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Печінка	29,6 ± 1,02	30,9 ± 1,16
Селезінка	3,27 ± 0,32	4,28 ± 0,59
Серце	2,95 ± 0,12	3,35 ± 0,15
Легені	7,29 ± 0,87	7,65 ± 0,67
Нирка права	3,83 ± 0,16	3,95 ± 0,11
Нирка ліва	3,94 ± 0,14	4,08 ± 0,16
Нирки	7,77 ± 0,24	8,03 ± 0,19
Тимус	1,18 ± 0,12	1,15 ± 0,26
Маса тіла, г	327,0 ± 2,55	329,0 ± 7,31

Примітка: * – $P < 0,05$

Маса тіла тварин контрольної і дослідних груп була майже рівною. При визначенні вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що у тварин дослідної групи, порівняно з контролем, коефіцієнт маси печінки зростав на 4,4 %, селезінки – на 30,9 %, маси серця – на 13,6 % та нирок – на 3,3 %. Ваговий коефіцієнт маси тимуса не відрізнявся від величин аналогічного показника у тварин контрольної групи.

За морфологічного дослідження крові були отримані результати, що наведені в таблиці 2.

При вивченні впливу досліджуваного препарату на гематологічні показники у тварин дослідної групи встановлено зниження концентрації гемоглобіну в крові на 4,4 % (P < 0,05), кількості еритроцитів – на 7,29 %, величини гематокриту – на 3,23 %. За цих обставин виявлено зростання в крові числа лейкоцитів, тромбоцитів (відповідно на 7,03 та 35,9 %) порівняно з показниками тварин контрольної групи.

За аналізом індексів червоної крові виявлено зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) на 3,83 %, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) – на 8,3 % (P < 0,05) на тлі зростання середнього об'єму еритроцита (MCV) (на 4,52 %).

Таблиця 2

Морфологічні показники крові білих щурів на 28-у добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату "Імунокор" (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Гемоглобін, г/л	164,4 ± 4,04	157,4 ± 4,38*
Еритроцити, 10^{12}/л	6,99 ± 0,18	6,48 ± 0,32
Лейкоцити, 10^9/л	12,8 ± 0,72	13,7 ± 0,51
Гематокрит, %	40,2 ± 0,93	38,9 ± 2,04
MCHC, г/100 мл	40,9 ± 0,32	39,7 ± 0,83*
MCH, пг	23,5 ± 0,12	22,6 ± 0,62
MCV, мкм^3	57,5 ± 0,75	60,1 ± 1,65
Тромбоцити 10^9/л	372,0 ± 89,9	405,6 ± 103,8
Лімфоцити, %	50,3 ± 3,77	62,9 ± 4,46
Моноцити, %	5,3 ± 0,56	3,98 ± 0,81
Гранулоцити, %	44,4 ± 4,01	33,3 ± 3,89

Примітка: * – P < 0,05, ** – P < 0,01

При оцінці лейкограми з'ясовано, що застосування препарату "Імунокор" тваринам дослідної групи сприяло зростанню в їхній крові кількості лімфоцитів на 25,0 %. При цьому характерним було зниження числа моноцитів та гранулоцитів (на 24,9 та 25 %) порівняно з показниками тварин контрольної групи.

При визначенні біохімічних показників сироватки крові отримано дані, які наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Біохімічні показники крові білих щурів на 28-у добу "субхронічного досліду" (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Загальний протеїн, г/л	67,6 ± 1,08	68,7 ± 1,17
Сечовина, ммоль/л	7,34 ± 0,19	7,34 ± 0,34
Креатинін, мкмоль/л	37,4 ± 3,83	42,5 ± 1,71
АсАТ, Од/л	142,2 ± 8,57	168,8 ± 4,41*
АлАТ, Од/л	76,7 ± 2,63	91,0 ± 6,02

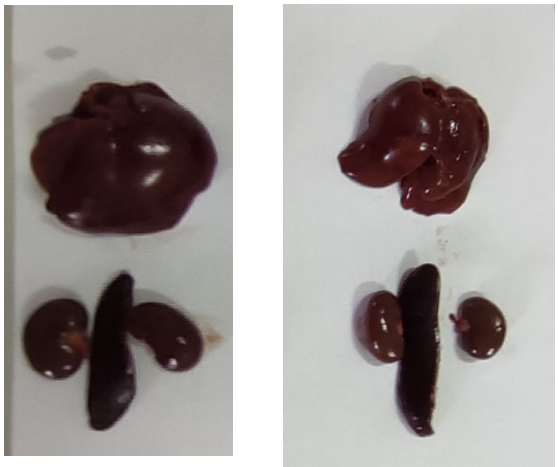
Примітка: * – P < 0,05

У сироватці крові щурів, яким вводили препарат у наростаючих дозах, упродовж усього періоду експерименту (28 діб) нами не виявлено суттєвих відхилень у вмісті в сироватці крові загального протеїну та рівня сечовини. Водночас установлено, що застосування препарату "Імунокор" викликало незначне зростання рівня креатиніну (на 13,6 %), активності АлАТ (на 18,6 %) і АсАТ (на 18,7 %, (P < 0,05) порівняно з величинами тварин контрольної групи.

За проведенного патологоанатомічного розтину та макроскопічного аналізу виявлено, що селезінка у щурів дослідної групи була дещо збільшеною, печінка мала крапкові та вогнищеві крововиливи, а нирки – сіро-зелений колір та були дещо збільшені в об'ємі.

Отже, аналізуючи отримані результати зазначаємо, що динаміка досліджуваних біохімічних і морфологічних показників крові у тварин є подібною до аналогів у групі контролю. Виявлені окремі зміни, а власне незначне зменшення кількості еритроцитів, на тлі зменшення вмісту в крові гемоглобіну закономірно сприяло і зниженню таких показників, як середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC) і середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH). Очевидно, що і виявлені зміни в окремих біохімічних показниках крові (зростання трансферазної активності та рівня креатиніну) слід розглядати як адаптивно-пристосувальну реакцію організму на тривале поступлення в їх організм чужорідної речовини. Підтвердженням цьому може, очевидно, служити і зміна вагових коефіцієнтів досліджуваних внутрішніх органів (печінки, селезінки, нирок, серця).

У процесі дослідження можливого небажаного впливу нового ветеринарного препарату важливим є період відновлюваності порушених функцій за припинення його надходження в організм тварин.



Контроль Дослід

Рис. 1. Внутрішні органи тварин дослідної і контрольної груп на 28-у добу досліду

За оцінкою маси досліджуваних внутрішніх органів, зокрема коефіцієнтом його співвідношення з масою тіла, вже через 14 діб після припинення внутрішньом'язового введення препарату "Імунокор" було встановлено, що на 42-у добу досліду ваговий коефіцієнт печінки був на 22,9 % (P < 0,001), селезінки – на 7,3 %, нирок – на 3,6 %, тимуса – на 22 % меншим порівняно з контролем. На даному етапі

лише коефіцієнт маси серця був ще вищим вірогідно (на 20,3 %, P < 0,01) за аналогічний в контролі (табл. 4).

Таблиця 4
Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів у період відновлення (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Печінка	29,6 ± 1,02	22,8 ± 0,78***
Селезінка	3,27 ± 0,32	3,04 ± 0,27
Серце	2,95 ± 0,12	3,55 ± 0,12**
Легені	7,29 ± 0,87	8,28 ± 0,80
Нирка права	3,83 ± 0,16	3,68 ± 0,04
Нирка ліва	3,94 ± 0,14	3,82 ± 0,09
Нирки	7,77 ± 0,24	7,49 ± 0,11
Тимус	1,18 ± 0,12	0,92 ± 0,17
Маса тіла, г	327,0 ± 2,55	308,0 ± 2,55**

Примітка: * – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001

За з'ясування морфологічного складу крові у лабораторних тварин в період відновлення (після припинення надходження в їх організм досліджуваного засобу) встановлено, що динаміка більшості досліджуваних показників у тварин контрольної і дослідних груп була подібною (табл. 5).

Таблиця 5
Морфологічні показники крові білих щурів на 42-у добу досліду (на 14-у добу після припинення поступлення препарату "Імунокор") (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Гемоглобін, г/л	164,4 ± 4,04	176,6 ± 1,91*
Еритроцити, 10^{12}/л	6,99 ± 0,18	7,71 ± 0,19*
Лейкоцити, 10^9/л	12,8 ± 0,72	15,8 ± 2,06
Гематокрит, %	40,2 ± 0,93	43,3 ± 0,28*
МСНС, г/дл	40,9 ± 0,32	40,7 ± 0,20
МСН, пг	23,5 ± 0,12	22,9 ± 0,44
MCV, мкм^3	57,5 ± 0,75	56,3 ± 1,37
Тромбоцити 10^9/л	372,0 ± 89,9	358,0 ± 80,9
Лімфоцити, %	50,3 ± 3,77	49,5 ± 3,62
Моноцити, %	5,3 ± 0,56	6,44 ± 0,46
Гранулоцити, %	44,4 ± 4,01	44,04 ± 3,79

Примітка: * – P < 0,05

Але при цьому виявлено зростання концентрації гемоглобіну на 7,42 % (P < 0,05), кількості еритроцитів – на 10,3 % (P < 0,05), лейкоцитів – на 23,4 %, величини гематокриту – на 7,71 % (P < 0,05) порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи.

За визначеними індексами червоної крові виявлено незначне зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН) – на 2,55 %, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) – на 0,49 % та середнього об'єму еритроцита (MCV) – на 2,09 % стосовно контролю.

За оцінки лейкограми у тварин дослідної групи характерним було зростання кількості моноцитів (на 21,5 %) на тлі незначного зниження відсотка лімфоцитів та гранулоцитів.

Результати дослідження окремих біохімічних показників сироватки крові у щурів у період відновлення (післядії) наведено у таблиці 6.

Таблиця 6
Біохімічні показники крові білих щурів на 42-у добу досліду (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Загальний протеїн, г/л	67,6 ± 1,08	71,4 ± 1,32
Сечовина, ммоль/л	7,34 ± 0,19	9,78 ± 0,77
Креатинін, мкмоль/л	37,4 ± 3,83	40,9 ± 1,53
АсАТ, Од/л	142,2 ± 8,57	153,1 ± 5,54
АлАТ, Од/л	76,7 ± 2,63	80,2 ± 4,86

Примітка: * – P < 0,05

Встановлено, що через 2 тижні після припинення внутрішньом'язового введення щурам дослідної групи наростаючих доз препарату "Імунокор" біохімічний профіль їх сироватки крові суттєво не змінювався і був подібним до аналогічного в контролі.

Отже, підсумовуючи, констатуємо, що загалом, будучи препаратом з низьким коефіцієнтом кумуляції, "Імунокор" за тривалого внутрішньом'язового поступлення суттєво не впливав на масу тіла лабораторних щурів. При цьому виявлена тенденція щодо зміни вагових коефіцієнтів окремих внутрішніх органів (печінка, нирки, селезінка) стала, очевидно, результатом адаптивно-пристосувальних реакцій організму піддослідних тварин на тривале і значне надходження ксенобіотичного агента в їх організм (Viktorov, 1995; Avdosieva et al., 2006).

Кров є особливо чутливою системою в оцінці токсичності того чи іншого досліджуваного засобу. Проведені нами дослідження щодо з'ясування кумулятивних властивостей нового імунотропного засобу показали, що довготривале і в наростаючих дозах надходження в тканини лабораторних щурів нової хімічної субстанції може викликати певні зрушення в гомеостазі піддослідних щурів. За відсутності суттєвих морфологічних змін з боку кровотворної системи нами виявлено ознаки, характерні для негативної оцінки функціонального стану печінки. Збільшення в об'ємі цього органу, точкові та множинні крововиливи на ньому, зростання концентрації в сироватці крові креатиніну та активності АсАТ є, очевидно, підставою стверджувати, що за довготривалого поступлення чужорідної речовини, в нашому випадку тіопохідної 1,2,4-тріазолу, печінка тварин зазнає деяких морфологічних і функціональних змін, включаючись в дегенеративні процеси.

Однак в оцінці токсичності того чи іншого чужорідного агента важливим є встановлення відновлювальності структури і функції органу за повного припинення його надходження в організм. Нами з'ясовано, що вже через 14 діб після останнього внутрішньом'язового введення найвищої досліджуваної дози "Імунокору" досліджувані нами показники (вагові коефіцієнти печінки, нирок, селезінки; гематологічні і біохімічні показники сироватки крові) характеризува-

ли відсутність будь-яких макроструктурних і функціональних змін в організмі лабораторних тварин.

Висновки

1. Препарат "Імунокор" не володіє кумулятивними властивостями. Коефіцієнт кумуляції становить 12,9 одиниці.

2. Виявлені окремі зрушення в системі гомеостазу лабораторних щурів на тлі довготривалого поступлення чужорідної для їх організму хімічної субстанції, мають адаптивно-пристосувальний характер, спрямований на зростання детоксикаційної функції печінки.

3. Через 14 діб після припинення введення досліджуваного засобу морфологічний і біохімічний профіль крові, як і макроскопічний стан окремих внутрішніх органів дослідної групи тварин, суттєво не змінювався і був подібним до аналогічного в контролі.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Avdosieva, I., Ivaniv, M., & Kosenko, M. (2006). Preparaty veterynarni. Metody vyznachennia neshkidlyvosti. SOU 85.20.37-391:2006. Kyiv, Minahropolityky Ukrainy (in Ukrainian).

Gutyj, B., Grymak, Y., Hunchak, V., Mysak, A., Nazaruk, N., Brezvyn, O., Hariv, I., Shcherbatyy, A., Semeniv, B., Bushueva, I., Parchenko, V., & Kaplaushenko, A. (2018). Preclinical searches of the preparation Thireomagnile. Ukrainian Journal of Ecology, 8(1), 688–695. DOI: 10.15421/2018_267.

Hunchak, Y., Gutyj, B., Sachuk, R., & Stravsky, Y. (2020). Study of the parameters of acute toxicity of the drug "Devimectin 1 %" with a single subcutaneous injection in white rats. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 22(100), 28–31. DOI: 10.32718/nvlvet10005.

Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-YL)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-YL)THIO)acetate. Science Rise: Pharmaceutical Science, 2(36), 18–25. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848.

Katsaraba, O. A., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Radzykhovskyi, M. L., Sharandak, P. V., & Pepko, V. O. (2022). Pharmacological studies of the veterinary medicinal product "Dibutalastin Ointment". Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 5(2), 43–48. DOI: 10.32718/ujvas5-2.07.

Kosenko, M. V., Malyk O. H., Kotsiumbas I. Ya., Patereha I. P., & Chura D. O. (1997). Toksykolohichnyi kontrol novykh zasobiv zakhystu tvaryn: Metodychni rekomendatsii. Kyiv: (in Ukrainian).

Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. E., & Patereha, I. P. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv; Za red. I.Ia. Kotsiumbasa. Lviv: Triada plius (in Ukrainian).

Kravtsiv, R. Y., & Romanyshyn, V. P. (2001). Veterynarna hematolohiia. Navchalnyi posibnyk. Lviv. "TeRus" (in Ukrainian).

Kushnir, V. I., Kushnir, I. M., Patereha, I. P., Kutsan, O. T., Zhovnir, O. M., & Gutyj, B. V. (2022). Comparative assessment of various methods of studying the skin toxicity of a wound-healing drug. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 5(2), 3–7. DOI: 10.32718/ujvas5-2.01.

Kushnir, V., Patereha, I., Kushnir, I., Gutyj, B., Martynyk, S., ChudyakM., YurynetsT., Smuk, V., & Kishko, A. (2021). Determination of acute and subacute toxicity of the drug "Tilovet 20 %". Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 23(101), 15–20. DOI: 10.32718/nvlvet10103.

Lavryshyn, Y., Gutyj, B., Verveha, B., Kutsan, O., Hunchak, V., Khariv, I., Kushnir, V., Vasiv, R., Leskiv, K., & Guta, Z. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug "Lipointersil". Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 83–89. DOI: 10.32718/nvlvet11214.

Litvinova, N. V., Filonenko-Patrusheva, M. A., Frantsuzova, S.B., & Khrapak, V. V. (2001). Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metodychni rekomendatsii. Kyiv: Avitsenna (in Ukrainian).

Martynyshyn, V. (2018). Investigation of the parameters of acute and acute toxicity of the "VetMicoDerm" liniment under the skin application. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 20(92), 59–63. DOI: 10.32718/nvlvet9212.

Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Shcherbyna, R. O., Hunchak, A. V. (2019). Chromagraphic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1,2,4-triazole. Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci., 10(1), 806–811. DOI: 10.13140/RG.2.2.35871.61609.

Martynyshyn, V., Gunchak, V., Gutyj, B., & Hlukh, O. (2017). To the method of preparation of the liniment on the basis of thiopropyl triazole and his assessment of physical properties and performance on individual microorganisms and fungi. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 19(82), 36–40. DOI: 10.15421/nvlvet8208.

Sachuk, R., Gutyj, B., Stravskyy, Y., Katsaraba, O., Dyshkant, O., & Kalynovska, L. (2023). Research on the specific toxicity of the drug "BTF plus" – a means for nor-malizing metabolic processes in animals and poultry. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(111), 33–42. DOI: 10.32718/nvlvet11106.

Varkholiak, I., & Gutyj, B. (2018). Determination of acute toxicity of "Bendamin" drug in laboratory animals. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 20(92), 209–212. DOI: 10.32718/nvlvet9243.

Varkholiak, I., & Gutyj, B. (2019). The degree of cumulation of the “Bendamin” drug in the body of white rats. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 21(94), 82–85. DOI: 10.32718/nvlvet9415.

Varkholiak, I., Gutyj, B., Zolototska, O., Goralskyi, L., Sokulskyi, I., Khalak, V., Parchenko, V., Shcherbatyy, A., Martyshuk, T., & Guta, Z. (2022). Experimental assessment of the toxicity of a cardiac drug based on a phosphodiesterase-3 inhibitor and ethylmethylhydroxypyridine succinate. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 24(105), 109–119. DOI: 10.32718/nvlvet10516.

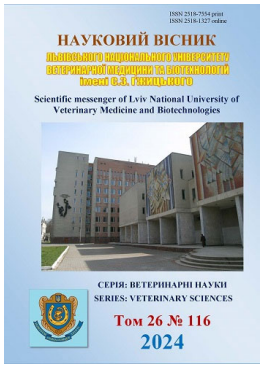
Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xan-thine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. Ukrainian Journal of Ecology, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021_47.

Viktorov, O. P. (1995). Suchasni pidkhody do vyvchennia ta kontroliu pobichnoi dii likiv. Form. zhurn., 6, 6–12 (in Ukrainian).

Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., Ratych, I. B., Vishchur, O. I. ta in (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarnii medytsyni. Dovidnyk. Lviv: SPOLOM (in Ukrainian).

Yevropeiska konventsiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei, Strasburh, 18 bereznia 1986 r. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (in Ukrainian).

Zon, H. A., Skrypka, M. V., & Ivanivska, L. B. (2009). Pataloho-anatomichnyi roztyn tvaryn. Donetsk (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11608
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 579.22:578.4:641

Distribution of pathogenic and opportunistic microorganisms in raw materials and products of animal origin

I. O. Chemerovska[1]✉, I. O. Rublenko[1], I. V. Musiets[1], O. I. Horbatyuk[2]

[1]*Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, Ukraine*
[2]*State Research Institute for Laboratory Diagnostics and Veterinary Sanitary Examination, Kyiv, Ukraine*

Article info

Received 06.09.2024
Received in revised form 07.10.2024
Accepted 08.10.2024

State Scientific and Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise, Donetska str, 30, Kyiv, 03151, Ukraine.
Tel.: +38-068-015-24-78
E-mail: chemerovska.i.o@ukr.net

Bila Tserkva National Agrarian University, Pl. Soborna 8/1, Bila Tserkva, Kyiv region, 09117, Ukraine.
Tel.:+38-097-398-57-83
E-mail: rublenkoi@meta.ua

Chemerovska, I. O., Rublenko, I. O., Musiets, I. V., & Horbatyuk, O. I. (2024). Distribution of pathogenic and opportunistic microorganisms in raw materials and products of animal origin. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 54–63. doi: 10.32718/nvlvet11608

Among scientists and specialists of veterinary medicine, there is concern about the further growth of infection with Escherichia coli bacteria and bacteria of the genera Staphylococcus and Proteus. The purpose of our research was to investigate the distribution of pathogenic microorganisms Escherichia coli and bacteria of the genera Staphylococcus and Proteus in raw materials and products of animal origin on the territory of Ukraine for the period 2020–2023. The study was conducted at the Department of Microbiology and Virology of the Bila Tserkva National Agrarian University (BNAU), Bila Tserkva, and at the Research Bacteriological Department of the State Research Institute for Laboratory Diagnostics and Veterinary Sanitary Examination (DNDILDVSE), Kyiv. Results of microbiological monitoring of non-compliance with microbiological criteria for the detection of Escherichia coli and bacteria of the genera Staphylococcus and Proteus (for the period 2020–2023) showed that the highest percentage of bacteria of the genus Staphylococcus spp. was found in 2023 when testing samples of meat, minced meat, milk, dairy products, and fish, with the smallest number of samples tested, compared to the results of studies in other years. The largest number of Escherichia coli isolates was detected in water and candy samples in 2020, in vegetable samples in 2021. In 2020, 2 Escherichia coli isolates and 0.13 % of Staphylococcus bacteria were isolated in the study of semi-finished products from pork meat and Proteus for 1509 samples examined. In 2021, out of 1259 samples, 3 (0.23 % of those tested) positive results were found; in 2023 – one (0.10 % of those surveyed). Data analysis shows that during the experimental period, the largest number of bacterial isolates of Proteus spp. was isolated in 2021. No bacteria of the genus Proteus were detected during tests for compliance with microbiological criteria of samples of fish (n = 348), water (n = 2240), vegetables (n = 137) and sweets (n = 207). When testing water samples, the contamination was 1.27 % of the 1179 samples tested. In 2021, 1,436 samples were examined, of which 7 were found to be positive (0.48 % of those examined). During the testing of candy samples (n = 33) in 2020, 1 isolate of Proteus spp. Thus, according to the results of the tests for compliance with the microbiological criteria for pathogenic agents for the period 2020–2023. the presence of pathogenic bacteria Escherichia coli, Proteus spp., and Staphylococcus spp. was established. in raw materials and products of animal origin, which indicates a danger to humans and their spread among animals and birds.

Key words: *samples of raw materials, samples of products, raw materials and products of animal origin, Escherichia coli, Staphylococcus spp., Proteus spp.*

Поширення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у сировині та продукції тваринного походження

І. О. Чемеровська[1]✉, І. О. Рубленко[1], І. В. Мусієць[1], О. І. Горбатюк[2]

[1]*Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква, Україна*

[2]Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ, Україна

Серед науковців та спеціалістів ветеринарної медицини виникає занепокоєння щодо подальшого зростання ураженості бактеріями Escherichia coli та бактеріями родів Staphylococcus і Proteus. Метою нашої роботи було дослідити поширення патогенних мікроорганізмів Escherichia coli та бактерій родів Staphylococcus і *Proteus у сировині та продукції тваринного походження на території України за період 2020–2023 рр. Дослідження проводили на кафедрі мікробіології та вірусології Білоцерківського національного аграрного університету (БНАУ), м. Біла Церква та на базі науково-дослідного бактеріологічного відділу Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ), м. Київ. Результати мікробіологічного моніторингу невідповідності мікробіологічних критеріїв щодо виявлення Escherichia coli та бактерій родів Staphylococcus* і *Proteus (за період 2020–2023 рр.) показали, що за випробувань проб м'яса, м'ясного фаршу, молока, молочних продуктів та риби у 2023 році було виявлено найвищий відсоток бактерій роду Staphylococcus spp., за найменшої кількості досліджених проб, порівняно з результатами досліджень за інші роки. Виявлено найбільшу кількість виділених ізолятів Escherichia coli у зразках води та цукерок у 2020 р., у зразках овочів –* у 2021 р. *За дослідження напівфабрикатів із м'яса свинини у 2020 році було виділено 2 ізоляти Escherichia coli та 0,13 % бактерій родів Staphylococcus* і *Proteus за досліджених 1509 зразків. У 2021 році з 1259 зразків виявлено 3 (0,23 % від досліджених) позитивних результати; у 2023 році – одна (0,10 % від досліджених). Аналіз даних свідчить про те, що протягом дослідного періоду найбільшу кількість ізолятів бактерій Proteus spp. було виділено у 2021 р. За випробувань на відповідність мікробіологічним критеріях зразків риби (n = 348), води (n = 2240), овочів (n = 137) та цукерок (n = 207) бактерій роду Proteus не виявлено. За випробувань зразків води забрудненість складала 1,27 % від досліджених 2240 проб. У 2021 році було досліджено 1436 проб, з них* виявлено *7 позитивних (0,48 % від досліджених). За випробування зразків цукерок (n = 33) у 2020 р. було виділено 1 ізолят Proteus spp. Таким чином, за результатами проведених випробувань на відповідність мікробіологічним критеріям щодо патогенних збудників за період 2020–2023 рр. встановлено наявність патогенних бактерій Escherichia coli, Proteus spp., та Staphylococcus spp. у сировині та продукції тваринного походження, що свідчить про небезпеку для людей і їх поширення серед тварин і птиці.*

Ключові слова: *зразки сировини, зразки продукції, сировина та продукція тваринного походження, Escherichia coli, Staphylococcus spp., Proteus spp.*

Вступ

У навколишнє середовище збудники потрапляють від хворих та клінічно здорових носіїв. Найчастіше факторами передачі є контаміновані сировина та продукція тваринного походження, продукти рослинництва, об'єкти довкілля, ґрунт, вода, хворі худоба і птиця та безсимптомні носії бактеріальних інфекцій. На даний час все частіше виникають проблеми у лікуванні хворих, оскільки ефективність лікування залежить від стійкості збудників до антибактеріальних препаратів. Тому важливим є питання проведення мікробіологічного моніторингу поширення зоонозних патогенів, визначення антибіотикорезистентності у виділених ізолятів та виявлення серед них штамів з набутою резистентністю з метою поліпшення ефективності лікування та недопущення поширення бактеріальних збудників з набутою антибіотикорезистентністю, оскільки через прямий шлях її передачі такої стійкості набувають мікроорганізми інших видів, що населяють макроорганізм, особливо нормобіота шлунково-кишкового тракту.

Відомо, що найчастіше патогенні *Staphylococcus* spp. реєструють серед людей, які за професійним напрямом роботи контактують із тваринами, займаються переробкою сировини та продукції тваринного походження. Вчені повідомляють, що за безсимптомного перебігу інфекцій такі збудники є особливо небезпечними (Harkin et al., 2017; Rusenova, 2020). Дані науковців із різних країн говорять про високий рівень поширеності стафілококів, які вражають тварин і птицю та які виділяють із сировини та продуктів харчування тваринного походження та їх поліантибіотикорезистеності, яка трапляється серед ізолятів *Staphylococcus* spp. (Saber, 2017; Stobnicka-Kupiec et al., 2019).

Відомо, що останнім часом серед науковців та практичних лікарів ветеринарної медицини виникає занепокоєння щодо ураженості високо рівня бактеріями *Escherichia coli*, вони є клінічно важливим видом бактерій, пов'язаних з інфекціями людей та тварин в усьому світі. Відомо, що бактерія мешкає в кишечнику, а тварини, за даними дослідників, визнані потенційними резервуарами саме патогенних штамів *Escherichia coli* (Chen et al., 2017). Зазначимо, що *Escherichia coli* є одним із найбільш пристосованих і патогенно-універсальних бактеріальних мікроорганізмів, які викликають різноманітні токсикоінфекції у тварин і людини, в т. ч. шлунково-кишкові захворювання.

Особливу увагу привертають формування у її ізолятів набутої стійкості до антибіотиків третього і четвертого поколінь. Такі ізоляти здатні до продукції β-лактамаз розширеного спектру дії (ESBL), AmpC-бета-лактамаз та карбапенема (в т. ч. OXA-48 та OXA-48-подібних ферментів) та є важливими механізмами, що забезпечують не лише резистентність ентеробактерій до цефалоспоринів 3-го і 4-го поколінь антибіотиків, а й передають її іншим видам бактерій та нормобіоті тварин, птиці і людини. Саме такі властивості *Escherichia coli* викликають серйозні проблеми та ризики для охорони здоров'я людства (Yamuna et al., 2018). За оцінками низки вчених відомо, що певна частина популяції кишкової палички тривалий час може існувати в навколишньому середовищі, що створює великий потенційний резервуар для поширення AMR, формування у них набутої резистентності та передача іншим видам популяцій та нормобіоті макроорганізмів. Дослідники наголошують, що виявлення бактерій *Escherichia coli* у м'ясі яловичини спостерігалося у 0,7 % випадків від досліджених зразків, серед дослідних зразків свинини – у 25,0 % випадків аналогічно. Щодо країн ЄС, то за даними прове-

деного дослідниками моніторингу з вивчення проблеми в роздрібній торгівлі виявлено, що в середньому 9,7 % зразків свинини та 7,1 % зразків яловичини були контаміновані *Escherichia coli* (Irrgan et al., 2018).

Бактерії роду *Proteus* є комменсалами шлунково-кишкового тракту тварин, птиці і людини. Бактерії найчастіше виділяють з біологічного матеріалу від тварин, людей, ґрунту, води тощо (Armbruster et al., 2017). Проте деякі види мікроорганізмів роду *Proteus* здатні спричиняти різноманітні інфекції в макроорганізмах, а в сировині та продукції тваринного походження викликати псування. Вчені повідомляють про збільшення рівня забрудненості харчових продуктів умовно-патогенними бактеріями, що є основною причиною харчових отруєнь, що веде до підвищення показників смертності серед тварин і людей (Partridge et al., 2018). Зокрема, вчені повідомляють, що серед бактерій *Proteus subspecies* – застосування антибактеріальних препаратів для лікування інфекцій у тварин та людей призвело до значної поширеності серед них ізолятів з набутою резистентністю. Це викликає занепокоєння та створює глобальну проблему світового значення для людства у рамках концепції "Єдине здоров'я" за участю всесвітніх організацій МЕБ, ФАО, ВООЗ (Wang et al., 2015; WHO, 2015).

Таким чином, серйозною загрозою для здоров'я тварин і людей є високий рівень поширеності серед тварин, птиці та людей збудників *Escherichia coli,* бактерій роду *Staphylococcus, Proteus* і зростання показників забрудненості згаданими мікроорганізмами сировини і продукції тваринного походження, серед яких можуть бути штами, які володіють набутою стійкістю до антибактеріальних препаратів. Тому така проблема потребує постійного мікробіологічного моніторингу щодо поширення бактерій роду *Staphylococcus, Proteus, Escherichia coli* у сировині та продукції тваринного походження й циркуляції таких збудників у тваринницьких господарствах серед тварин і птиці різних видів.

Мета дослідження

Мета досліджень – провести аналіз результатів випробувань з рівня поширеності патогенних мікроорганізмів *Staphylococcus, Proteus, Escherichia coli* у сировині та продукції тваринного походження на території України протягом 2020–2023 рр.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведені на базі Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ), м. Київ та кафедрі мікробіології та вірусології Білоцерківського національного аграрного університету (БНАУ), м. Біла Церква. Мікробіологічний моніторинг проводили шляхом дослідження зразків (м'яса свинини, баранини, яловичини, напівфабрикатів, фаршу птиці та м'ясного фаршу) продукції на невідповідність мікробіологічним критеріям згідно з чинними Наказами Державної служби України з питань безпечності та захисту прав споживачів № 641 від 30.12.2022 р. та № 889 від 27.12.2023 р.

Визначення мікробіологічних критеріїв виконували повсякденними рутинними методами щодо відповідності показників на: КМАФАнМ, БГКП, *Staphylococcus aureus, Salmonella* spp., *Listeria movocytogenes,* інші. Всі випробування проводили згідно з чинною нормативною документацією, дотримуючись положень та методик мікробіологічних досліджень, регламентованих державними та міжнародними стандартами (Vasiliev et al., 2017; ISO 21528-1:2017, 2017; ISO 6888-3:2003, 2022).

Результати

Аналіз даних щодо поширення патогенних мікроорганізмів *Escherichia coli, Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. у сировині та продукції тваринного походження на території України протягом 2020–2023 рр. засвідчив наявність у фарші із м'яса, напівфабрикатах, зразках м'яса яловичини, баранини, свинини бактерій *Staphylococcus* spp. (рис. 1).

За загальними одержаними даними проведеного мікробіологічного моніторингу з виявлення невідповідності мікробіологічних критеріїв щодо патогенних бактерій за період 2020–2023 рр. всього було досліджено 9053 зразки. При цьому нами виявлено бактерії роду *Staphylococcus* в 11 пробах, що складало 0,12 % від досліджених. Зокрема, аналіз результатів випробувань протягом дослідного періоду показав, що за досліджень 347 зразків м'яса яловичини, 132 зразків баранини, 434 зразків фаршу від птиці та 398 зразків фаршу м'ясного, доставленого із переробних підприємств на території України, бактерії *Staphylococcus* spp. не було виявлено. Проте в 2020 році у зразках м'яса свинини із 140 дослідних було виявлено 3 позитивні проби, що відповідає 2,14 % від досліджених зразків. У 2021 р. із дослідних 208 зразків виявлено 2 (0,96 % від досліджених) позитивних проб. У 2022 р. серед 221 дослідної проби було виявлено 3 (1,36 % від досліджених) позитивні. За 2023 р. було досліджено 132 зразки м'яса свинини з виділенням у 3 (2,27 % серед досліджених) зразках ізолятів стафілококів.

Таким чином, найбільший відсоток інфікованих *Staphylococcus* spp. дослідних зразків м'яса – 2,27 % від досліджених було виділено у 2023 р., а аналіз одержаних результатів невідповідності мікробіологічних критеріїв показав їх нестабільність та можливість різних варіацій показників до їх збільшення або зменшення.

Щодо напівфабрикатів із м'яса сільськогосподарських тварин, то аналіз одержаних загальних даних за проведення мікробіологічного моніторингу за період 2020–2023 рр. показав, що серед досліджених 7041 зразка виявлено інфікування *Staphylococcus* spp. у 27 (0,38 % серед досліджених) випадках. Зокрема, за результатами мікробіологічного моніторингу 2020 р. серед 2496 дослідних зразків виявлено бактерії роду *Staphylococcus* у 12 випадках, що складало 0,48 % від досліджених. У 2021 р. досліджено 1623 зразки означених напівфабрикатів та виявлено ізоляти *Staphylococcus* spp. у 9 дослідних пробах, що складало

0,55 % від досліджених. У 2022 р. серед 1173 дослідних зразків напівфабрикатів із м'яса сільськогосподарських тварин *Staphylococcus* spp. було виділено в одному випадку, що складало 0,08 % від досліджених. Виявлено 5 (0,28 % від досліджених) позитивних випадків виділення бактерій роду *Staphylococcus* після випробувань 1749 дослідних зразків означених напівфабрикатів у 2023 р.

За дослідний період результати випробувань на невідповідність мікробіологічних критеріїв щодо *Staphylococcus* spp. у 4884 зразках молочних продуктів, 4872 зразках сирів і виробів із сиру, 1354 зразках кисломолочних продуктів, 1021 зразку масла тваринного походження ізоляти збудників не виявлено.

Протягом 2020–2023 рр. було всього досліджено 9785 зразків молока, серед яких у 12 випадках було виділено ізоляти *Staphylococcus* spp., що складало 0,12 % від досліджених (рис. 2).

Зокрема, в 2020 році у 2445 зразках молока великої рогатої худоби було виділено *Staphylococcus* spp. у 5 випадках (0,20 % від досліджених). За 2021 рік серед досліджених 2222 зразків молока у 4 (0,18 % серед досліджених) із них було виділено бактерії *Staphylococcus* spp. За результатами випробувань 1020 зразків молока у 2023 р. було виявлено 3 (0,29 % від досліджених) позитивні проби із виділеними ізолятами стафілококів. Зважаючи на дослідження у 2023 р. найменшої кількості зразків молока, порівняно з іншими роками дослідного періоду, та одержання найбільшої кількості позитивних проб – 0,29 % від досліджених, спостерігаємо тенденцію до зростання показників інфікованості молока *Staphylococcus* spp.

За мікробіологічного моніторингу риби (рис. 3) за період 2020–2023 рр. на невідповідність мікробіологічних критеріїв стосовно *Staphylococcus* spp. всього досліджено 5100 зразків, серед яких виявлено збудники стафілококів у 5 (0,09 % серед досліджених) випадках. Зокрема, у 2020 р. серед досліджених 2985 зразків риби було виявлено 3 (0,10 % від досліджених) зразки з невідповідністю щодо *Staphylococcus* spp., а в 2023 р. серед досліджених 1254 зразків виявлено 2 (0,16) позитивні проби з аналогічною невідповідністю.

За результатами мікробіологічного моніторингу зразків води за період 2020–2023 рр. на невідповідність мікробіологічних критеріїв стосовно *Staphylococcus* spp. було виявлено тенденцію до зростання показників забрудненості води. Зокрема, за аналізом одержаних результатів стосовно випробувань зразків води в 2020 р. серед 5935 дослідних зразків було виділено збудників *Staphylococcus* spp. у 19 (0,32 % від досліджених) випадках. За випробувань у 2021 р. серед 4376 дослідних зразків було виділено 10 (0,23 %) ізолятів *Staphylococcus* spp. У 2023 р. із досліджених 1579 зразків води виділено 6 (0,38 % від досліджених) позитивних ізолятів стафілококів, що свідчило про зростання забрудненості.

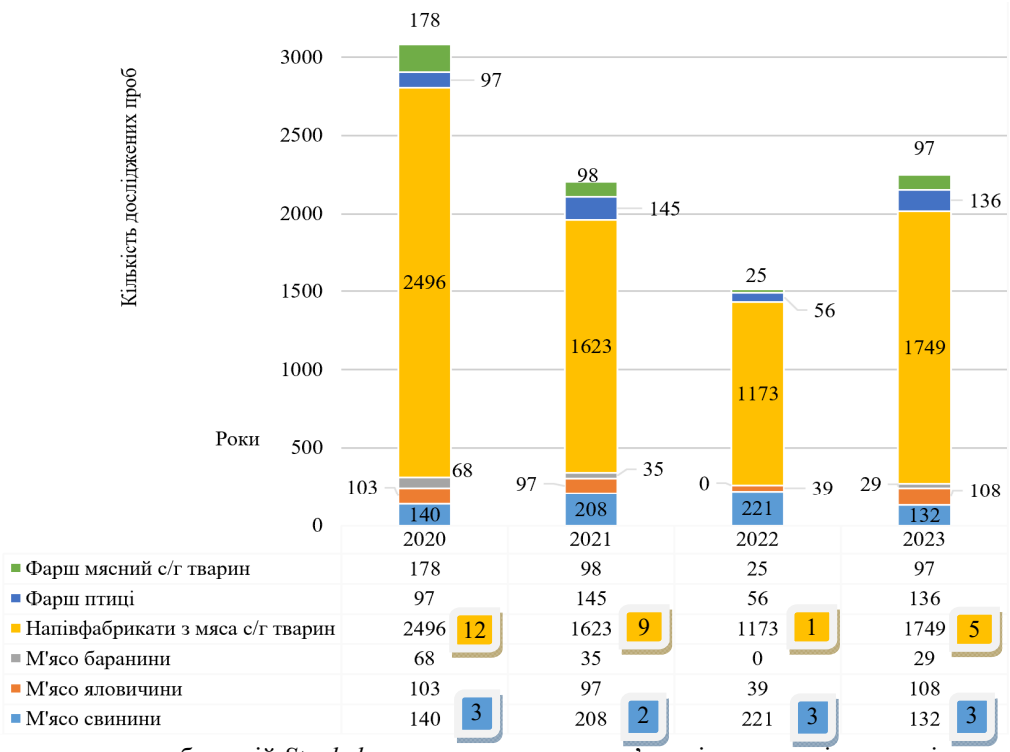


Рис. 1. Рівень поширення бактерій *Staphylococcus spp*. у зразках м'яса від тварин різних видів за період 2020–2023 рр.

Примітка: 3 – 3 кількість позитивних проб

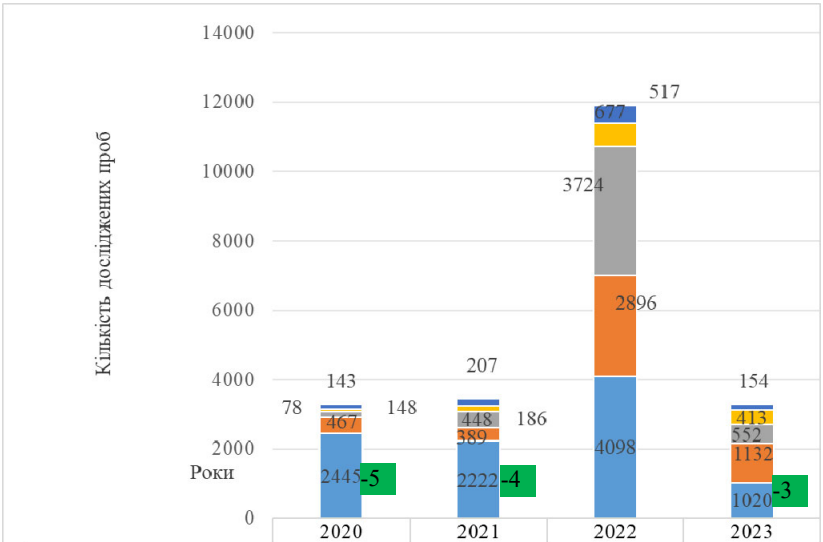


Рис. 2. Мікробіологічний моніторинг на невідповідність мікробіологічним критеріям зразків молока щодо бактерій *Staphylococcus* spp. за період 2020–2023 рр.

Примітка: -5 – кількість позитивних проб

Дослідження овочів на невідповідність мікробіологічним критерія щодо *Staphylococcus* spp. проводили лише у 2020–2021 рр. Серед 141 дослідного зразка овочів виділено збудника стафілококу в 1 (0,71 % серед досліджуваних) випадку; у 2021 р. – серед 101 дослідного зразка виділено *Staphylococcus* spp. у 3 (2,97) випадках та зафіксовано тенденцію до зростання контамінації овочів означеними бактеріями.

За моніторингових випробувань зразків цукерок (рис. 3) на невідповідність мікробіологічних критеріїв щодо *Staphylococcus* spp. у 2020 та 2022 рр. ізоляти стафілококу було виділено лише в 1 (0,11 % від досліджених).

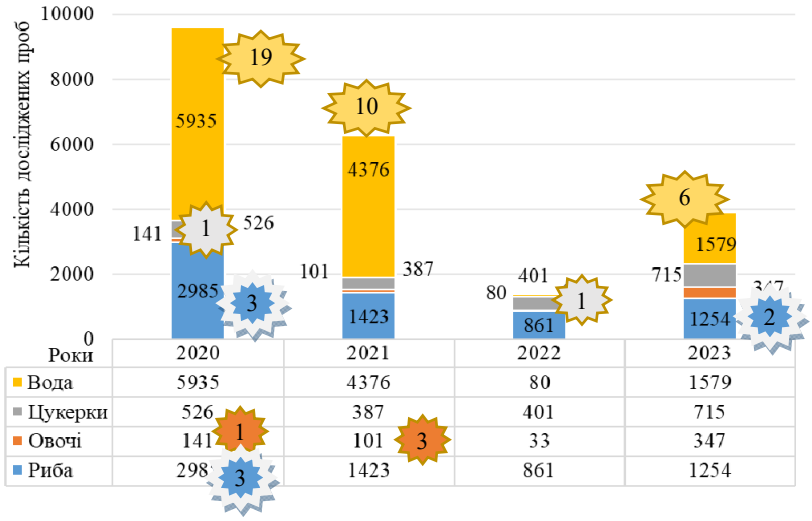
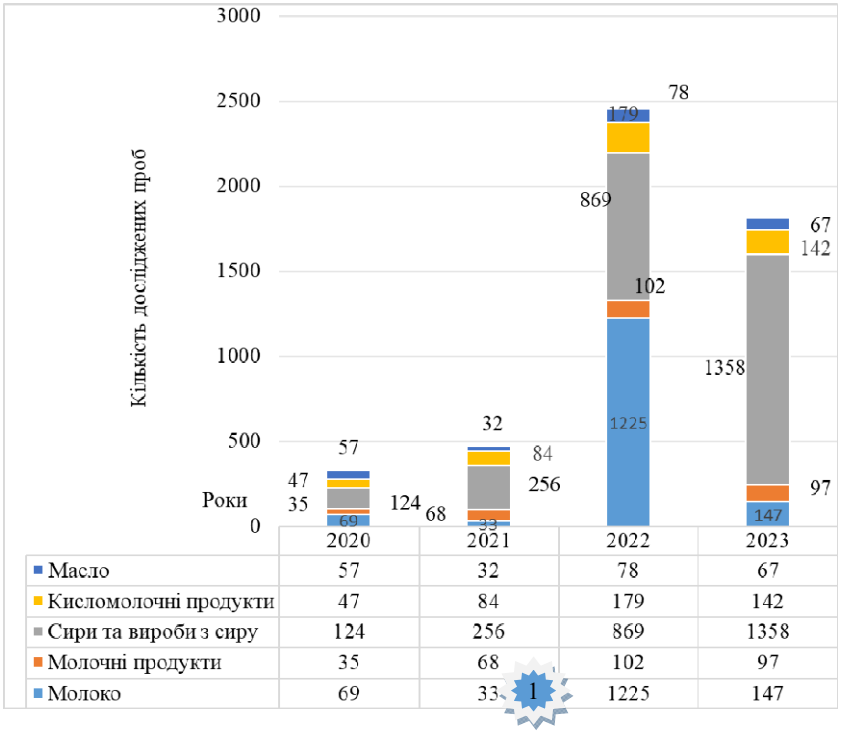


Рис. 3. Показники невідповідності мікробіологічним критеріям щодо бактерій *Staphylococcus* spp. у зразках риби, води, овочів та цукерок за період 2020–2023 рр.

Примітка: 1 – кількість позитивних проб

Збудник *Escherichia coli* досить часто забруднює сировину та продукцію тваринного походження. За аналізом результатів випробувань у 2021 р. – із 33 зразків молока *Escherichia coli* було виділено в 1 (3,03 % від досліджених) пробі.

За результатами випробувань на невідповідність мікробіологічним критеріям щодо *Escherichia coli* у 302 зразках молочних продуктів, у 2607 зразках сирів і виробів із сиру, у 452 зразках кисломолочних продуктів, у 234 зразках масла тваринного походження в жодному випадку збудник не виділений (рис. 4).



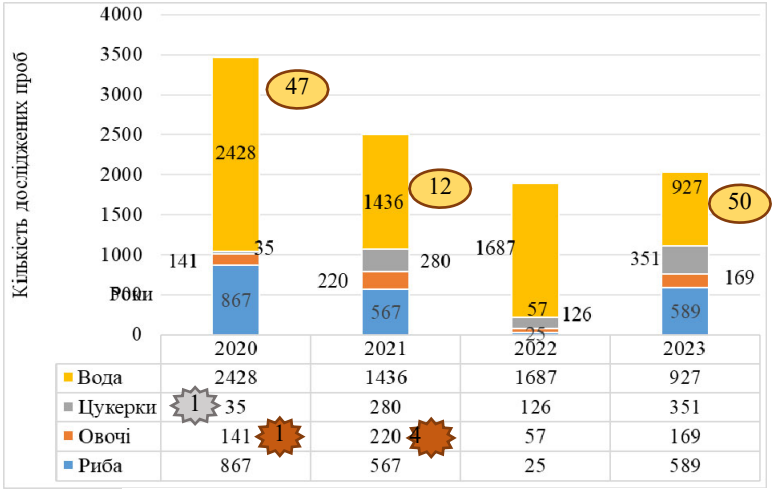
	2020	2021	2022	2023
Масло	57	32	78	67
Кисломолочні продукти	47	84	179	142
Сири та вироби з сиру	124	256	869	1358
Молочні продукти	35	68	102	97
Молоко	69	33	1225	147

Рис. 4. Показники невідповідності мікробіологічним критеріям щодо *Escherichia coli* зразків молока та молочних продуктів за період 2020–2023 рр.

Примітка: 1 – кількість позитивних проб

Протягом періоду 2020–2023 рр. за результатами випробувань відповідності мікробіологічним критеріям щодо *Escherichia coli* збудник не виділено у жодному із досліджених 2048 зразків риби.

За дослідний період за проведення випробувань 6475 зразків води було виділено й ідентифіковано 109 (1,68 % від досліджених) ізолятів *Escherichia coli*. Зокрема, у 2020 р. із досліджених зразків води виділено 47 (1,94 % від досліджених) ізолятів *Escherichia coli*; у 2021 р. із 1436 дослідних зразків – 12 (0,84 % від досліджених) ізолятів. Найвищий ступінь забрудненості води було встановлено у 2023 р. за результатами проведених випробувань 927 зразків води, де було ідентифіковано 50 (5,39 % від досліджених) ізолятів ешерихій (рис. 5).



	2020	2021	2022	2023
Вода	2428	1436	1687	927
Цукерки	35	280	126	351
Овочі	141	220	57	169
Риба	867	567	25	589

Рис. 5. Рівень забрудненості *Escherichia coli* зразків риби, води, овочів, цукерок за період 2020–2023 рр.

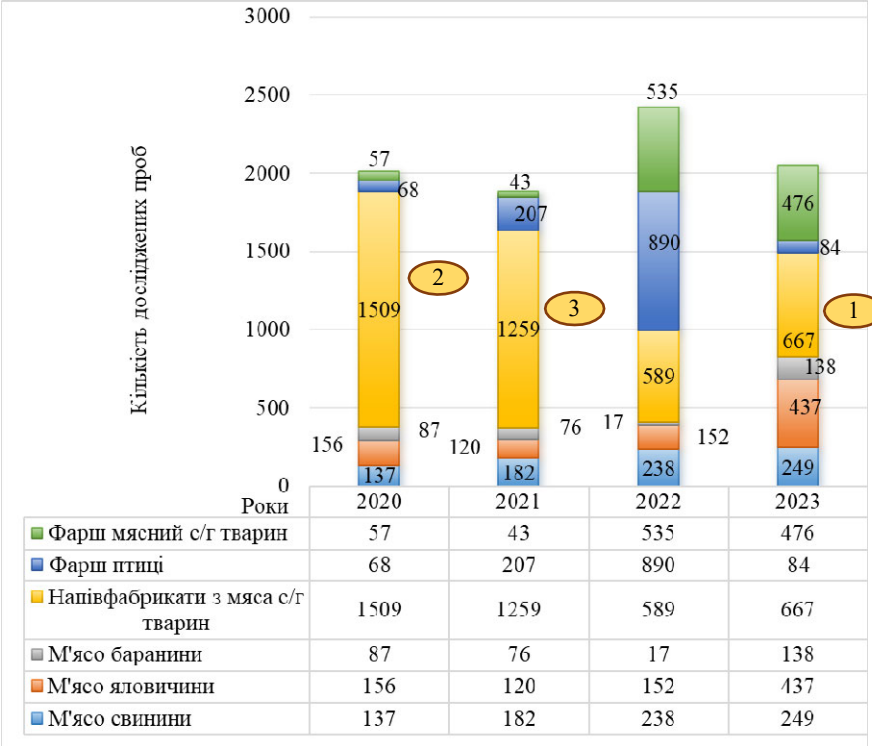
Примітка: 1 та 47 – кількість позитивних проб у даному виді продукції

За проведення випробувань зразків овочів на виявлення невідповідності мікробіологічним критеріям щодо *Escherichia coli* за дослідний період було досліджено 587 проб та виявлено 5 (0,85 % від досліджених) позитивних результатів. Зокрема, у 2020 р. із 141 зразка овочів одержано 1 (0,71 % від досліджених) ізолят; у 2021 р. серед 220 зразків овочів виявлено 4 (1,82 % від досліджених) позитивних. У наступні роки (2022 і 2023 рр.) за випробувань 57 і 169 зразків овочів не виявлено позитивних випадків щодо виділення *Escherichia coli*.

За дослідний період 35 зразків цукерок надходили для дослідження на невідповідність мікробіологічним критеріям щодо *Escherichia coli* у 2020 р., за яких було ідентифіковано згаданого збудника у 1 (2,86 % від досліджених) випадку. У 2021–2023 рр. серед досліджених зразків цукерок збудника *Escherichia coli* виявлено не було. Всього за дослідний період серед досліджених 792 зразків цукерок загальна забрудненість збудником *Escherichia coli* складала 0,12 % від досліджених (1 ідентифікований ізолят).

Таким чином, за проведених на відповідність мікробологічним критеріям щодо *Escherichia coli* досліджених зразків риби, води, овочів і цукерок за дослідний період найбільша ураженість ешеріхіозними бактеріями серед означених об'єктів спостерігалася у зразках води (1,68 % від досліджених).

За період 2020–2023 рр. за результатами проведеного мікробіологічного моніторингу на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виявлення бактерій роду *Proteus* за випробувань 318 зразків баранини, 865 зразків яловичини, 806 зразків м'яса свинини, 1249 зразків фаршу птиці та 1111 зразка фаршу від сільськогосподарських тварин бактерій *Proteus* spp. не виявлено (рис. 6).



Роки	2020	2021	2022	2023
Фарш мясний с/г тварин	57	43	535	476
Фарш птиці	68	207	890	84
Напівфабрикати з мяса с/г тварин	1509	1259	589	667
М'ясо баранини	87	76	17	138
М'ясо яловичини	156	120	152	437
М'ясо свинини	137	182	238	249

Рис. 6. Результати моніторингових випробувань на невідповідність мікробіологічних критеріїв щодо виділення бактерій роду *Proteus* у зразках м'яса та м'ясних виробів за період 2020–2023 рр.

Примітка: 2 – кількість позитивних проб у даному виді продукції

За дослідний період результати випробування на виділення бактерій роду *Proteus* показали, що серед 4024 зразків напівфабрикатів із м'яса сільськогосподарських тварин було виділено 6 (0,15 % від досліджених) ізолятів збудника. Зокрема, виділено 2 (0,13 % від досліджених) ізоляти *Proteus* spp. за випробувань 1509 зразків згаданих напівфабрикатів у 2020 р., 3 (0,24 % від досліджених) ізоляти із доставлених 1259 зразків напівфабрикатів у 2021 р. та 1 (0,15 % від досліджених) ізолят із досліджених 667 зразків напівфабрикатів у 2023 р.

Протягом дослідного періоду 2020–2023 рр. за результатами випробувань на невідповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення бактерій роду *Proteus* у 287 зразках молочних продуктів, 2203 зразках сирів та виробів із сиру, 359 зразках кисломолочних продуктів та 256 зразках масла тваринного походження бактерій *Proteus* spp. не виділено (рис. 7).

Крім того, варто зауважити, що у 2021 р. за результатами випробувань 27 зразків молока на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення *Proteus* spp. було виділено 1 (3,70 % від досліджених) ізолят збудника.

Протягом дослідного періоду 2020–2023 рр. за аналізом результатів випробувань на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення.

Proteus spp. серед 348 зразків риби, 2240 зразків води, 137 зразків овочів та 207 зразків цукерок ізолятів бактерій роду *Proteus* не виділено.

Таким чином, за проведення мікробіологічного моніторингу на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення ізолятів збудників бактеріальної етіології за період 2020–2023 рр. встановлено наявність патогенних бактерій *Staphylococcus* spp , *Escherichia coli* та *Proteus* spp. у сировині та продукції тваринного походження, що небезпечно для здоров'я людини, провокує поширення зоонозних збудників серед тварин та на об'єктах довкілля.

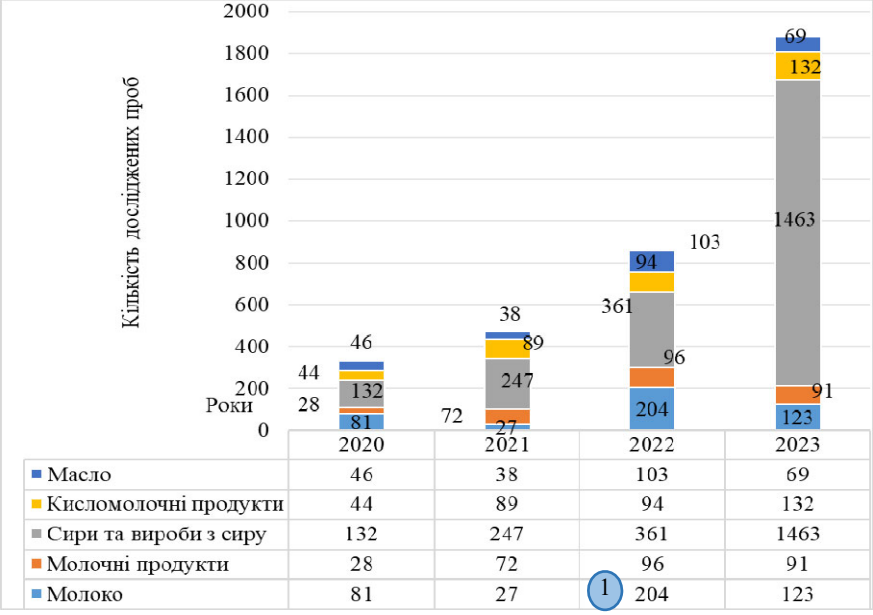


Рис. 7. Результати випробувань на відповідність мікробіологічним критеріям щодо *Proteus spp.* у зразках молока та молочних продуктів за період 2020–2023 рр.

Примітка: (1) – кількість позитивних проб у даному виді продукції

Крім того, варто зауважити, що у 2021 р. за результатами випробувань 27 зразків молока на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення *Proteus* spp. було виділено 1 (3,70 % від досліджених) ізолят збудника.

Протягом дослідного періоду 2020–2023 рр. за аналізом результатів випробувань на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення

Proteus spp. серед 348 зразків риби, 2240 зразків води, 137 зразків овочів та 207 зразків цукерок ізолятів бактерій роду *Proteus* не виділено.

Таким чином, за проведення мікробіологічного моніторингу на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виділення ізолятів збудників бактеріальної етіології за період 2020–2023 рр., встановлено наявність патогенних бактерій *Staphylococcus* spp , *Escherichia coli* та *Proteus* spp. у сировині та продукції тваринного походження, що небезпечно для здоров'я людини, провокує поширення зоонозних збудників серед тварин та на об'єктах довкілля.

Обговорення

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, мікроорганізми *Escherichia coli, Proteus* spp., *Staphylococcus spp.* є однією із основних причин інфекційних захворювань бактеріальної етіології на світовому рівні. Захворювання, викликані *Escherichia coli,* складають близько 70,0 % серед бактеріальних інфекцій та мають високий рівень смертності серед людей і тварин, пов'язаних із харчовими отруєннями (WHO, 2015; Ssemanda et al., 2017; Haramain & Yagoub, 2021).

До небезпечних бактеріальних інфекцій причетні й бактерії роду *Staphylococcus* spp. За даними літературних джерел (Osman et al., 2017), їх виділяють із різних видів харчової продукції. Деякі науковці (Klibi et al., 2018; Algamman et al., 2020) у своїх дослідженнях наголошують, що поширеність *Staphylococcus* spp. є досить значною у зразках молока з коливаннями щодо його зараженості збудником від 3,60 до 35,7 % від досліджених зразків.

Результати наших досліджень збігаються з їхніми даними, оскільки нами було виділено ізоляти *Staphylococcus* spp. у дослідних зразках м'яса від різних видів тварин, зразках фаршу від різних видів сільськогосподарських тварин і птиці та зразках молока.

За даними вчених (Riley, 2020; Haramain & Yagoub, 2021), основним резервуаром *Escherichia coli* було м'ясо. Проте, як повідомляють науковці, збудник *Escherichia coli* часто був виділений зі зразків фруктів та овочів. Вчені зауважують значну поширеність *Escherichia coli* у зразках м'яса курчат (6,07 %), м'ясі овець (2,0 %) та у 5,90 % у зразках яловичини (Santos, 2018).

За результатами наших досліджень – на території України протягом 2020–2023 рр. ізоляти збудника *Escherichia coli* не виділяли зі зразків м'яса свинини, яловичини, баранини, напівфабрикатів, фаршу птиці та фаршу м'ясного.

За повідомленнями науковців, забруднення харчових продуктів, спричинене патогенними та умовно-патогенними бактеріями, зокрема *Proteus* spp., були основними причинами харчових токсикоінфекцій, що призводили до смертності людей і тварин та стали серйозною загрозою безпеки людства (Tropea, 2022). Як пишуть науковці, *Proteus mirabilis* – вид грамнегативних бактерій, що належать до роду *Proteus* (Janda & Abbott, 2021), є досить поширеним у природному середовищі та кишечнику людей і тварин. Збудник *Proteus* spp. належить до бактерій, які найчастіше спричиняють нозокоміальну інфекції, особливо сечовивідних шляхів. Тому контамінація *Proteus* spp. сировини та продукції тваринного походження стає важливою проблемою для здоров'я людей та тварин. За результатами досліджень вчених (Van et al., 2022)

Proteus spp. виділяли із зразків м'яса свинини у 14,18 % випадків, курятини – 54,39 % та води – 7,61 % випадків.

За результатами наших досліджень – ізоляти *Proteus* spp. були виділені лише з напівфабрикатів із м'яса свинини, тимчасом як за дослідження зразків м'яса яловичини, баранини, фаршу птиці, фаршу м'ясного названого збудника не виявляли.

Висновки

1. Виявлено за період 2020–2023 рр. у зразках сировини та продукції тваринного походження їх контамінацію збудниками *Escherichia coli, Staphylococcus* spp. та *Proteus* spp. у багатьох випадках, що засвідчує високий рівень поширеності й інтенсивну циркуляцію означених патогенів серед тварин і птахів у тваринницьких господарствах і птахофабриках та контамінацію сировини і продукції тваринного походження на підприємствах переробної промисловості та в довкіллі.

2. Встановлено, за аналізом результатів моніторингових випробувань невідповідності мікробіологічним критеріям щодо бактерій *Staphylococcus* spp., що за період 2020–2023 рр. серед 2012 зразків м'яса від різних видів тварин та зразків фаршів м'ясних від тварин та птиці ізоляти стафілококів виділено в 11 (0,54 % від досліджених) випадках. Серед досліджених 7041 зразка напівфабрикатів ізоляти *Staphylococcus* spp. було виділено у 27 (0,27 % від досліджених) випадках. Серед 9785 зразків молока було виділено 12 (0,12 % від досліджених) ізолятів стафілококів. За випробувань 6523 зразків риби виділено 5 (0,08 % від досліджених) ізолятів стафілококів. За випробувань 11970 зразків води було ізольовано 35 (0,29 % від досліджених) стафілококів. За досліджень 622 зразків овочів було виділено 4 (0,64 % від досліджених) ізоляти *Staphylococcus* spp.

Аналогічні випробування 4884 зразків молочних продуктів, 4882 зразків сирів і виробів із сиру, 1354 зразків кисломолочної продукції та 1021 зразка масла тваринного походження ізолятів *Staphylococcus* spp. виявлено не було.

3. Встановлено, що за період 2020–2023 рр. за результатами проведених випробувань на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виявлення *Escherichia coli* у 6478 зразків води було встановлено високий рівень забрудненості ешерихіями – до 0,18 % від досліджених. За досліджень 792 зразків цукерок забрудненість ешерихіями складала 0,12 % серед досліджених зразків. За проведених випробувань 587 зразків овочів у 0,85 % випадків було виділено збудника *Escherichia coli*.

За проведених випробувань 2048 зразків риби ізоляти збудника *Escherichia coli* не виділено.

4. Встановлено, що за період 2020–2023 рр. за результатами проведених випробувань на відповідність мікробіологічним критеріям щодо виявлення бактерій роду *Proteus*, за випробувань 4024 зразків напівфабрикатів було виділено 6 (0,15 % від досліджених зразків) його ізолятів та серед досліджених 435 зразків молока ізольовано 1 (0,22 % від досліджених зразків) культуру збудника. За проведення усіх інших випробувань 318 зразків м'яса баранини, 865 зразків яловичини, 806 зразків свинини, 1249 зразків фаршу птиці, 1111 зразків фаршу с.-г. тварин, 287 зразків молочних продуктів, 2203 зразків сиру та виробів із сиру, 359 зразків кисломолочних продуктів, 256 зразків масла тваринного походження, 348 зразків риби, 2240 зразків води, 137 зразків овочів та 207 зразків цукерок збудників бактерій роду *Proteus* не було виявлено.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні одержаних ізолятів *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli, Proteus* spp. на чутливість до антибіотиків та скринінгу ізолятів *Escherichia coli,* резистентних до цефотаксиму, цефтазидиму та меропенему на підтвердження продукції ними набутих ферментів резистентності.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів у цій роботі.

References

Algammal, A. M., Enany, M. E., El-Tarabili, R. M., Ghobashy, M. O., & Helmy, Y. A. (2020). Prevalence, Antimicrobial Resistance Profiles, Virulence and Enterotoxins-Determinant Genes of MRSA Isolated from Subclinical Bovine Mastitis in Egypt. Pathogens, 9(7), 362. DOI: 10.3390/pathogens9050362.

Armbruster, C. E., Prenovost, K. M., & Mody, L. S. (2017). How often do clinically diagnosed catheter-associated urinary tract infections in nursing home residents meet standard criteria. Journal of the American Geriatrics Society, 65(2), 395–401. DOI: 10.1111/jgs.14533.

Chen, C. M., Ke, S. C., Li, C. R., Wu, Y. C., Chen, T. H., Lai, C. H., Wu, X. X., & Wu, L. T. (2017). High diversity of antimicrobial resistance genes. Class 1 integrons, and genotypes of multidrug-resistant Escherichia coli in beef carcasses Microb. Drug Resist, 2(23), 915–924. DOI: 10.1089/mdr.2016.0223.

EUCAST (2021). European committee on antimicrobial susceptibility testing. SOP, P. 34. URL: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/2021/EUCAST_SOP_1.4_Setting_breakpoints_new_agents_20211202.pdf.

Garagulja, G. I., Severi, V., Basko, S. O., Murzakova, G. F., & Fil'shtins'ka-Ljal'k, V. L. (2023). Stafilokokozi sobak: klasifikacija ta osnovni vlastivosti zbudnikiv. One Health Journal, 7(2), 26–33. DOI: 10.31073/onehealthjournal2023-II-04.

Haramain, S. E., & Yagoub, S. O. (2021). The antimicrobial susceptibility and detection of virulence genes of Escherichia coli O157: H7 isolated from leafy green vegetables. European Journal of Biology and Biotechnology, 2(3), 70–74 .DOI: 10.24018/ejbio.2021.2.3.206.

Harkins, C. P., Pichon, B. L., Doumith, M. T., Parkhill, J. G., Westh, H. X., Tomasz, A. S., Lencastre, H. U., Bentle, S. D., Kearns, A. M., & Holden, M. G. (2017). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. Genome Biol, 18(2), 130–134. DOI: 10.1186/s13059-017-1252-9.

Irrgang, J. A., Hammerl, A. R., Guiral, E. S., Schmoger, C. I., Fischer, J. B., & Guerra, T. S., A. (2018). Käsbohrer Diversity of CTX-M-1 producing E. coli from German food samples and the spread of the ESBL gene due to an IncI1 ST3 plasmid. Veterinari Microbiolgy, 221(3), 98–104. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.06.003.

ISO 21528-1:2017 (2017). Microbiology of the food chain – Horizontal method for the detection and enumeration of Enterobacteriaceae Part 1: Detection of Enterobacteriaceae. 2017. P. 41. URL: https://www.iso.org/standard/55228.html.

ISO 6888-3:2003 (2022). Microbiology of food and animal feeding stuffs – Horizontal method for the enumeration of coagulase-positive staphylococci (Staphylococcus aureus and other species). Part 3: Detection and MPN technique for low numbers, 2022. P. 17. URL: https://www.iso.org/standard/33147.html.

Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2021). The changing face of the family Enterobacteriaceae (order: "Enterobacterales"): new members, taxonomic issues, geographic expansion, and new diseases and disease syndromes. Clin. Microbiol. Rev, 23(34), 174–181. DOI: 10.1128/cmr.00174-20.

Klibi, A. F., Jouini, A. B., Gómez, P. M., Slimene, K. Y., Ceballos, S. Z., Torres, C. F., & Maaroufi, A. (2018). Molecular Characterization and Clonal Diversity of Methicillin-Resistant and – Susceptible Staphylococcus aureus Isolates of Milk of Cows with Clinical Mastitis in Tunisia. Microb. Drug. Resist, 21(24), 1210–1216. DOI: 10.1089/mdr.2017.0278.

Ma, W. Q., Han, Y. Y., Zhou, L. V., Peng, W. Q., Mao, L. Y., Yang, X. W., Zhang, T. J., Wang, H. N., & Le, C. W. (2022). Contamination of Proteus mirabilis harboring various clinically important antimicrobial resistance genes in a retail store meat and aquatic products from food markets in China. Front. Frontiers in Microbiology, 13(6), 312–321. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1086800.

Osman, K., Alvarez-Ordóñez, A., Ruiz, L., Badr, J., ElHofy, F., Al-Maary, K. S., Moussa, I. M. I., Hessain, A. M., Orabi, A., Saad, A., & Elhadidy, M. (2017). Antimicrobial resistance and virulence characterization of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci from imported beef meat. Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 16(1), 35. DOI: 10.1186/s12941-017-0210-4.

Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. Clinical microbiology reviews, 31(4), e00088-17. DOI: 10.1128/CMR.00088-17.

Riley, L. W. (2020). Extraintestinal Foodborne Pathogens. Annual review of food science and technology, 11, 275–294. DOI: 10.1146/annurev-food-032519-051618.

Rusenova, N. R. (2020). Differentiation of Staphylococcus pseudintermedius in the Staphylococcus intermedius Group (SIG) by Conventional and Molecular Methods. Kafkas Universitesi Veerinert Fakultesi Dergisi; 26(5), 705–710. DOI: 10.9775/kvfd.2020.23988.

Saber, H. J. (2017). A review of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) types in coagulase-negative staphylococci (CoNS) species. Malaysian Journal of Medical Sciences, 24(5), 7–18. DOI: 10.21315/mjms2017.24.5.2.

Santos, E. C. (2018). Escherichia coli O26 and O113: H21 on carcasses and beef from a slaughterhouse located in Mato Grosso. Brazil. Foodborne Pathog, 8(15), 653–659. DOI: 10.1089/fpd.2018.2431.

Ssemanda, J. N., Reij, M. S., Bagabe, M. C., Muvunyi, C. M., & Joosten, H. I. (2017). Zwietering Indicator microorganisms in fresh vegetables from "farm to fork" in Rwanda. Food Control, 56(9), 126–133. DOI: 10.1016/j.foodcont.2016.12.031.

Stobnicka-Kupiec, A., Gołofit-Szymczak, M., & Górny, R. (2019). Microbial contamination level and microbial diversity of occupational environment in commercial and traditional dairy plants. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 26(4), 555–565. DOI: 10.26444/aaem/112381.

Tropea, A. S. (2022). Microbial contamination and public health: an overview. Environ. Res. Public Health, 19(12), 160–168. DOI: 10.55204/trc.v3i2.e207.

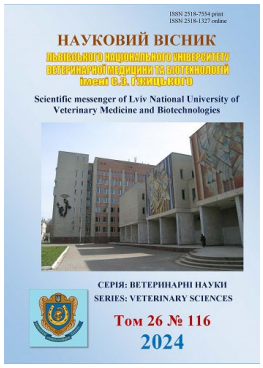
Van, T. M., Khan, R. G., Lin, C. P., Ven, P. I., Lin, F. Sh, Xu R. N., & Qin, V. Z. (2022). Contamination of Proteus mirabilis harbouring various clinically important antimicrobial resistance genes in retail meat and aquatic products from food markets in China. Front. Microbiol, 13(17), 14–18. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1086800.

Vasiliev, D. A., Feoktistova, N. A., & Zolotukhin, S. N. (2017). Isolation and study of biological properties of bacteria of the genus Proteus. Bulletin of the Ulyanovsk State Academy, 2(38), 14–18. DOI: 10.18286/1816-4501-2017-2.

Wang, T. L., Liang, Y U., Chen, M. Z., & Lin, J. Y. (2015). Natural products with Bacillus subtilis with antimicrobial properties. Chinese Journal of Chemical Engineering, 23(4), 744–754. DOI: 10.1016/j.cjche.2014.05.020.

WHO (2015). World Health Organization Safety Evaluation of Mycotoxins on Food (Food Additives). World Health Organization.

Yamuna, D. B., Agila, K. P., & Indranil, B. B. (2018). Polymyxin susceptibility testing, interpretative breakpoints and resistance mechanisms. Journal of Global Antimicrobial, 12(2), 124–136. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.09.011.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11609
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619: 636.09: 616.99.7-6

Cultivation of *Babesia divergens in vitro*

V. A. Levytska✉, O. M. Kovalova

Higher Education Institution Podillia State University, Shevchenko, 12, Kamianets-Podilskyi, 32316, Ukraine

Article info

Received 09.09.2024
Received in revised form 14.10.2024
Accepted 15.10.2024

Higher Education Institution Podillia State University, Shevchenko, 12, Kamianets-Podilskyi, 32316, Ukraine.
Tel.: +38-067-381-20-12
E-mail: levytska28@gmail.com

Levytska, V. A., & Kovalova, O. M. (2024). Cultivation of Babesia divergens in vitro. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 64–70. doi: 10.32718/nvlvet11609

This article presents the results of a study on the optimal conditions for in vitro cultivation of Babesia divergens. Cultivating species of the genus Babesia is essential for studying their biology, pathogenesis, and for developing diagnostic and therapeutic strategies. Different Babesia species require specific cultivation conditions, including optimal medium composition, serum and erythrocyte concentrations, oxygen levels, and additional nutritional components. Research on B. divergens in vitro is particularly relevant, as this species is a causative agent of human babesiosis and has limited therapeutic options available. In this study, we evaluated the effectiveness of three different media for cultivation: RPMI 1640, DMEM, and M-199. The culture was maintained by regularly replacing the medium and performing passages every two days. This process involved centrifuging the culture to remove the supernatant, transferring the infected erythrocytes into fresh medium, and adding fresh erythrocytes to achieve an optimal hematocrit concentration of 5 %. Parasitemia levels were routinely monitored by preparing blood smears from infected samples. The RPMI 1640 medium supplemented with bovine erythrocytes and 10% fetal calf serum yielded the highest parasitemia level and stable replication. The results indicated that the absence of serum adversely affected the viability of B. divergens, with parasites dying by the fourth day of culture without serum components. The optimal erythrocyte ratio was 5 %, providing a stable environment for the prolonged replication of the parasite. Regular monitoring of parasitemia showed sustained growth of B. divergens over six days, with parasitemia levels increasing from 2 % to 20 %. Confocal microscopy with fluorescent staining of genetic material confirmed active parasite growth, allowing visualization of intracellular forms. The data obtained for B. divergens emphasize the necessity of serum factors in the medium, distinguishing this species from others. This study enhances cultivation methods and may support future research aimed at understanding the biology, pathogenesis, and potential therapeutic strategies for controlling babesiosis caused by B. divergens.

Key words: *Babesia* spp., *Babesia divergens*, *in vitro, parasites, laboratory model.*

Культивування *Babesia divergens in vitro*

В. А. Левицька✉, О. М. Ковальова

Заклад вищої освіти "Подільський державний університет", м. Кам'янець-Подільський, Україна

У статті представлено результати дослідження оптимальних умов культивування Babesia divergens in vitro. Культивування видів роду Babesia є важливим для досліджень їхньої біології, патогенезу та для розробки діагностичних і терапевтичних стратегій. Різні види бабезій потребують специфічних умов для культивування, які включають оптимальні параметри середовища, концентрацію сироватки та еритроцитів, рівень кисню і додаткові поживні компоненти. Дослідження B. Divergens in vitro є особливо актуальним, оскільки цей вид є збудником бабезіозу людини та має обмежену кількість доступних терапевтичних засобів. У цьому дослідженні було перевірено ефективність трьох різних середовищ для культивування: RPMI 1640, DMEM та M-199. Культуру підтримували шляхом регулярної заміни середовища та пасажування, що проводили раз на два дні. Для цього культуру центрифугували, відбирали супернатант, а інвазовані еритроцити переносили у свіже культиваційне середовище і додавали свіжі еритроцити, досягаючи оптимальної концентрації 5 % гематокриту. Регулярно проводили моніторинг паразитемії шляхом виготовлення мазків з інвазованих зразків крові. Найвищий рівень паразитемії і стабільну реплікацію

забезпечувало середовище RPMI 1640 із додаванням еритроцитів великої рогатої худоби та 10 % телячої сироватки. Результати показали, що відсутність сироватки негативно впливає на життєздатність B. divergens, і паразити гинули на 4-й день культивування без додавання сироваткових компонентів. Оптимальне співвідношення еритроцитів становило 5 %, що забезпечувало стабільне середовище для довготривалої реплікації паразита. Регулярний моніторинг паразитемії показав стабільний ріст B. Divergens протягом 6 днів, з рівнем паразитемії, що зростав від 2 до 20 %. Також було підтверджено активне зростання паразитів методом конфокальної мікроскопії із флуоресцентним фарбуванням генетичного матеріалу, що забезпечило візуалізацію внутрішньоклітинних форм паразита. Отримані дані для B. divergens підкреслюють потребу у присутності сироваткових факторів у середовищі, що відрізняє цей вид від інших. Це дослідження сприяє покращенню методів культивування та може бути корисним для розробки майбутніх досліджень, спрямованих на вивчення біології, патогенезу та потенційних терапевтичних стратегій для боротьби з бабезіозом, спричиненим B. divergens.

Ключові слова: *Babesia spp., Babesia divergens, in vitro, паразити, лабораторна модель.*

Вступ

Babesia spp. – це рід паразитичних одноклітинних організмів, які належать до класу Apicomplexa і передаються іксодовими кліщами, можуть вражати різні види ссавців, включаючи людину (Vannier et al., 2015). Деякі види бабезій можуть спричиняти значні економічні збитки у тваринництві, тому надзвичайно важливими є дослідження патогенезу захворювання, епізоотології, а також розробки ефективних методів діагностики та лікування (Rashid et al., 2019).

Ключовими інструментами для дослідження цих протозойних паразитів є лабораторні моделі (Alvarez et al., 2020). Вони дозволяють вченим детально вивчати їхні життєві цикли, механізми проникнення в клітини, взаємодію з імунною системою господаря, а також тестувати нові терапевтичні препарати та методи профілактики. Застосування лабораторних моделей, таких як миші, пацюки або культивування в еритроцитах та штучному середовищі, що імітує фізіологічні умови, дає можливість проводити контрольовані експерименти, що допомагають виявити ефекти різних факторів на розвиток інвазії (McCormack et al., 2019).

Лабораторна модель культивування бабезій *in vitro* має кілька значних переваг. Вона дозволяє створити контрольоване середовище для досліджень, у якому можна точно регулювати параметри, такі як температура, вологість і склад живильних середовищ, що важливо для стабільного росту і розвитку паразитів. Одною із основних переваг є її відносно низька собівартість. Завдяки цьому можна стандартизувати умови експериментів і отримувати відтворювані результати (Dkhil et al., 2022). Окрім того, така модель значно зменшує потребу в проведенні досліджень на живих тваринах, що відповідає принципам біоетики і 3R, і допомагає скоротити витрати на утримання живих організмів (Cattelani et al., 2024). Лабораторна модель також дає змогу детально досліджувати життєвий цикл бабезій, включно з фазами росту, розмноження та етапами розвитку, що є ключовим для виявлення критичних стадій, на які можна впливати за допомогою ліків або інших засобів (Ahmed, 2014).

Ця система також є цінною для тестування терапевтичних препаратів, оскільки дозволяє досліджувати ефективність і безпечність хіміотерапевтичних агентів проти бабезій, оцінювати механізми дії препаратів і можливі побічні ефекти, що допомагає обрати найбільш ефективні й безпечні терапевтичні стратегії (Marchiondo et al., 2019). Лабораторна модель дає можливість аналізувати взаємодію паразита з клітинами господаря і, як наслідок, глибше розуміти патогенез захворювання та розробляти імунопрофілактичні засоби (Saeidnia et al., 2016). Крім того, така модель значно полегшує проведення молекулярно-генетичних досліджень, зокрема секвенування геному, вивчення генетичної мінливості, адаптаційних механізмів та резистентності паразитів до медикаментів, що є важливим для створення нових методів діагностики та профілактики бабезіозу (Levy & Ristic, 2019).

Лабораторні моделі також можуть бути корисними для прогнозування епізоотичної ситуації, оскільки дозволяють моделювати потенційні спалахи і епізоотії бабезіозу та вивчати фактори, що впливають на поширення інвазії. Це значно підвищує ефективність моніторингу та контролю захворювання. Таким чином, завдяки широкому спектру переваг лабораторна модель культивування бабезій є важливим інструментом у дослідженні бабезіозу та розробці ефективних підходів до його діагностики, лікування та профілактики (Punekar, 2018; Mamoun et al., 2021).

Культивування паразитів роду *Babesia divergens* в лабораторних умовах *in vitro* є складним процесом, що вимагає ретельного підбору середовищ і додаткових компонентів для стабільного росту цих мікроорганізмів (Ben Musa & Phillips, 1991). Оскільки *Babesia* spp. є внутрішньоеритроцитарними паразитами, специфічні умови для кожного виду є критично важливими для підтримання здорової культури і високого рівня паразитемії (Ghallab & Bolt, 2014). *B. divergens* має два цикли – статевого і безстатевого розмноження, в організмі хребетних і у кліщах відповідно. Цикл безстатевого розмноження відбувається в еритроцитах господаря шляхом бінарного поділу, що призводить до різноманітних інтраеритроцитарних форм – трофозоїти, мерозоїти, тетради (“мальтійський хрест”) та мультипаразитні стадії (Kukina & Zelya, 2022).

Одним із ключових аспектів успішного культивування *B. divergens in vitro* є вибір відповідного рідкого середовища для культури та додаткових речовин, які забезпечать стабільний і високий рівень паразитемії (Kukina & Zelya, 2022). Різні види *Babesia* потребують специфічних компонентів у середовищі, які можуть відрізнятися залежно від їхніх фізіологічних особливостей та мети дослідження (Grande et al., 1997).

B. divergens можна культивувати *in vitro* в еритроцитах великої рогатої худоби та середовищі RPMI 1640, доповненому ембріональною телячою сироват-

кою, досягаючи рівня паразитемії 40–60 % (Alvarez et al., 2020). RPMI 1640 – це живильне середовище для культивування різних типів клітин тваринного та людського походження. Воно містить баланс основних амінокислот, вітамінів, мінералів та буферів, які забезпечують стабільне pH. RPMI 1640 часто використовується в імунологічних дослідженнях, дослідженнях раку та експериментах з культивуванням клітин, особливо при додаванні сироватки, наприклад, ембріональної телячої сироватки для додаткового збагачення.

Вибір еритроцитів господаря для культивування є важливим фактором для успішного росту і розмноження паразитів. Окрім того, підтримка стабільних умов навколишнього середовища (зокрема, температури 37,7 ºС та концентрації 5 % CO_2) має вирішальне значення для забезпечення тривалого росту *in vitro* (Adaszek & Winiarczyk, 2011). Джерело еритроцитів може впливати на рівень паразитемії різних видів *Babesia*. Наприклад, *Babesia duncani* ефективно культивується з використанням еритроцитів людини, тоді як еритроцити мишей забезпечують кращий ріст для *Babesia venatorum* (McCormack et al., 2019; Sun et al., 2021).

Культивування бабезії *in vitro* пропонує численні переваги для досліджень, але в Україні на даний момент не розроблена дана лабораторна модель, яка б забезпечила підтримку постійних умов росту паразита та використання у експериментах (Alvarez et al., 2020; Martínez et al., 2021).

Мета дослідження

Створити оптимальний протокол для тривалого культивування *B. divergens in vitro*, який забезпечив би стабільний ріст і високий рівень паразитемії для проведення лабораторних досліджень.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження виконували на кафедрі інфекційних та інвазійних хвороб ЗВО “ПДУ” та спільно з Інститутом паразитології (Біологічний центр Чеської академії наук).

Для культивування *B. divergens* використовували різні штучні середовища RPMI 1640, DMEM і M-199. До середовища додавали 5, 10 або 20 % інактивованої телячої сироватки (нагрітої при 56 °С протягом 30 хвилин) або культивували без сироватки. Для запобігання бактеріального забруднення до середовища додавали гентаміцин 50 мкг/мл і амфотерицин Б 0,25 мкг/мл.

Еритроцити великої рогатої худоби (ВРХ) і собак отримували із цільної крові. Еритроцити відокремлювали від плазми шляхом багаторазового промивання стерильним 0,9 % фізіологічним розчином натрій хлориду.

Для старту культури до суспензії еритроцитів додавали інвазовані *B. divergens* еритроцити, досягаючи початкової концентрації заражених клітин на рівні 1–2 % паразитемії. Культуру підтримували в стерильних умовах при температурі 37,7 °С та 5 % CO_2.

Інкубацію проводили в герметично закритих культуральних флаконах або мікропланшетах, що дозволяло підтримувати рівень CO_2. Свіже середовище з додаванням нових еритроцитів замінювали кожні 24–48 годин. Для цього культуру відцентрифуговували при 2000 g протягом 5 хвилин, видаляли надосад, після чого додавали свіже середовище і еритроцити, ресуспендували клітини та повертали в інкубатор.

Для визначення рівня паразитемії кожні 24–48 годин готували мазки крові. Зразки фарбували за Романовським-Гімзою, відповідно до стандартного протоколу.

Рівень паразитемії визначали за допомогою світлової мікроскопії з об’єктивом ×100 (масляна імерсія). Підрахунок здійснювали, обстежуючи щонайменше 1000 еритроцитів, розраховуючи процент заражених клітин.

Для відстеження динаміки росту паразитів у культурі середні значення паразитемії з різних днів культивування аналізували за допомогою програмного забезпечення (Microsoft Excel), а для порівняння груп використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Зразки інвазованих еритроцитів змішували зі свіжими неінвазованими еритроцитами в середовищі культивування. Для мікропланшетів на 24 лунки співвідношення було наступним: 2 мл рідкого середовища, 50 мкл неінвазованих еритроцитів і 10 мкл інвазованих еритроцитів. Культуру інкубували при температурі 37,7 °С у присутності 5 % CO_2. Початкова паразитемія становила 1–2% (Рис. 1). Щодня контролювали рівень паразитемії шляхом виготовлення мазків і їхнього забарвлення за Романовським-Гімзою.

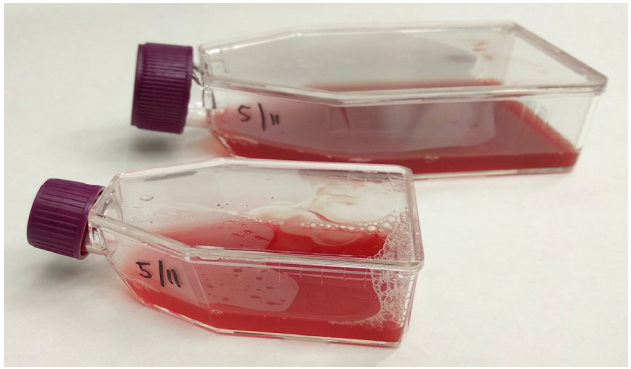


Рис. 1. Культивування *B.divergens* у культуральних флаконах

Культуру підтримували шляхом регулярної заміни середовища, що проводили раз на два дні. Для цього культуру центрифугували, відбирали супернатант, а інвазовані еритроцити переносили у свіже культиваційне середовище і додавали свіжі еритроцити, досягаючи оптимальної концентрації 5 % гематокриту.

Регулярно проводили моніторинг паразитемії шляхом виготовлення мазків з інвазованих зразків крові.

В ході дослідження було перевірено ефективність трьох різних середовищ для культивування *B. Divergens in vitro*: RPMI 1640, DMEM та M-199. Крім того, для вивчення впливу різних джерел еритроцитів використовували еритроцити від великої рогатої худоби і собак, що дозволило оцінити специфічність паразита до господаря.

Серед усіх досліджених варіантів RPMI 1640 з додаванням еритроцитів ВРХ забезпечило найвищу паразитемію та стабільну реплікацію *B. divergens* (Рис. 2).

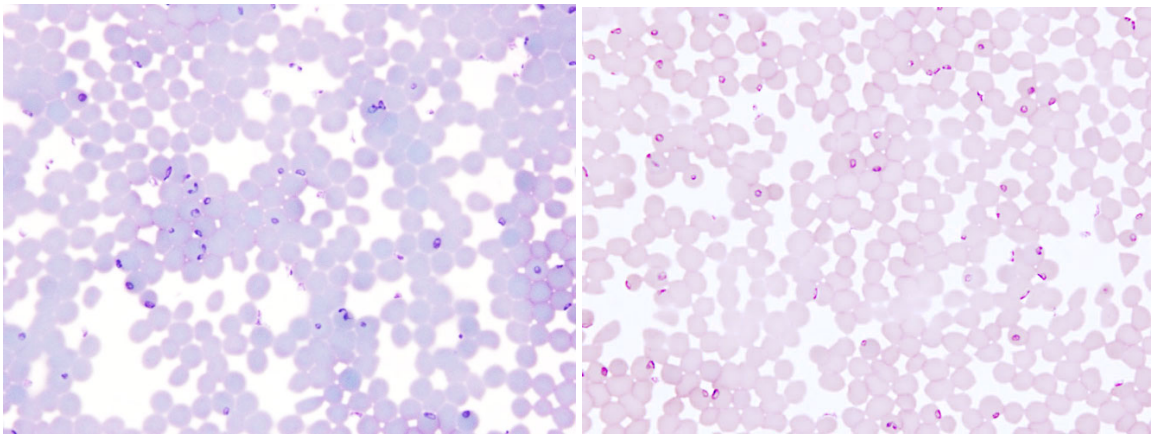


Рис. 2. Мазки крові з культурою *B. divergens,* фарбування за Романовським-Гімзою

Додавання 10 % телячої сироватки крові до середовища показало найкращі результати, значно покращуючи життєздатність паразитів і рівень інвазії порівняно з концентраціями сироватки 5 % та 20 %. Оптимальна концентрація еритроцитів становила 5 %, що забезпечило найбільш стабільне середовище для розмноження паразита. Також ми сробували культивувати паразитів і без додавання телячої сироватки, однак на 4-й день всі паразити гинули та не були здатні до подальшої реплікації. Це свідчить про наявність життєво необхідних елементів у сироватці для підтримки життєдіяльності *B. divergens in vitro*.

Протягом експерименту в середовищі RPMI 1640 спостерігалася стабільна динаміка паразитемії. В перші 24 години рівень паразитемії становив приблизно 3 %, і досягав 10 % через 48 годин (Рис. 3).

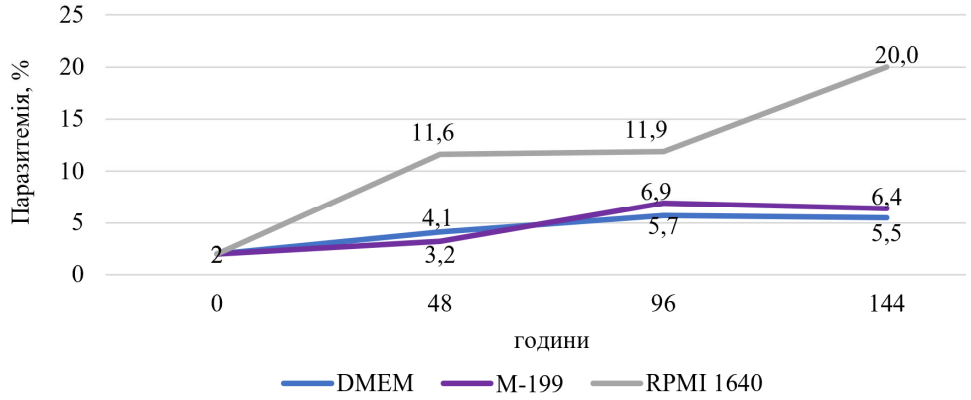


Рис. 3. Динаміка паразитемії *B. divergens in vitro* в середовищі RPMI 1640

Після 72 годин показник паразитемії стабілізувався на рівні 11%, що свідчило про наявність умов, оптимальних для довготривалого культивування. Середовища DMEM та M-199, навіть при використанні еритроцитів ВРХ, демонстрували нижчий рівень паразитемії, що коливався в межах 4-5 % після 72 годин культивування.

Щоб забезпечити стерильність, до середовища додавали антибіотики та фунгіциди – гентаміцин і амфотерицин. Це дозволяло ефективно уникати бактеріальної та грибкової контамінації, що забезпечувало стабільні умови культивування *B. divergens* протягом тривалого періоду. За таких умов середовище залишалося стерильним протягом 10 днів без ознак сторонньої контамінації, що було підтверджено мікроскопічним контролем.

Отже, для культивування *B. divergens in vitro* найоптимальнішими умовами виявилось середовище RPMI 1640 з додаванням 10 % сироватки та 5 % еритроцитів ВРХ.

В ході експерименту, завдяки оптимізованим умовам культивування, вдалося підтримувати стабільний рівень паразитемії, що зростав від 2 до 20 % протягом 6 днів. Для підтвердження життєздатності та активно-

го поділу паразитів використовували конфокальну мікроскопію, яка забезпечувала візуалізацію генетичного матеріалу (Рис. 4).

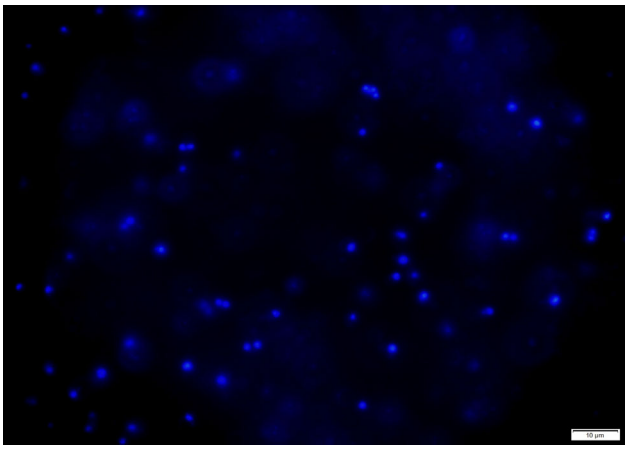


Рис. 4. Конфокальна мікроскопія *B. divergens*, фарбування Hoechst

Флуоресцентне фарбування генетичного матеріалу *B. divergens* дозволило візуалізувати внутрішньоклітинні форми паразитів, підтверджуючи їхнє активне зростання та реплікацію протягом тривалого часу.

На основі отриманих результатів щодо оптимальних умов культивування *Babesia divergens*, можна зробити важливі порівняння з іншими опублікованими дослідженнями, що дозволяють краще зрозуміти специфіку і потреби різних видів бабезій у штучних умовах.

Наші експерименти показали, що середовище RPMI 1640 з додаванням 10 % телячої сироватки і еритроцитів великої рогатої худоби забезпечувало найвищу паразитемію та стабільну реплікацію *B. divergens*, досягаючи рівня 10–11 % після 48–72 годин культивування. Це відповідає даним, отриманим для інших видів бабезій, зокрема *Babesia gibsoni*, для якої також було продемонстровано ефективність середовища RPMI 1640, хоча воно вимагало значно вищої концентрації сироватки (20 %) для підтримки високого рівня паразитемії (Li et al., 2023). Проте, для *Babesia gibsoni* також розроблене середовище VP-SFM з додаванням AlbuMax I і лише 2,5 % собачої сироватки, яке підтримує тривале культивування і високий рівень паразитемії, що демонструє ефективність альтернативного підходу зі зниженим вмістом сироватки.

Для *Babesia duncani* застосування безсироваткового середовища VP-SFM із додаванням AlbuMax I дозволило досягти ще вищої паразитемії (понад 40 %), що свідчить про значну специфіку даного виду до такого типу середовища (Jiang et al., 2023). Водночас, у нашому експерименті було встановлено, що відсутність сироватки негативно впливає на життєздатність *B. divergens* – паразити гинули на 4-й день культивування без сироваткових компонентів. Це вказує на необхідність наявності важливих біологічних факторів, що забезпечують метаболічну активність цього виду бабезій, і свідчить про відмінність між *B. divergens* та *B. duncani*.

Дослідження для *Babesia bovis* показали, що середовище з хімічно визначеною ліпідною сумішшю при розведенні 1:100 забезпечувало паразитемію 13,9 % (Martínez et al., 2021). Порівняно з цим, рівень паразитемії *B. divergens*, досягнутий в умовах нашого експерименту, був дещо нижчим, але стабільно підтримувався протягом 6 днів культивування, що є важливим показником для тривалих досліджень.

Наші дані також підтвердили, що оптимізація концентрації еритроцитів (5 %) і регулярне додавання свіжих еритроцитів є важливими для тривалого підтримання стабільної культури. Аналогічний підхід застосовувався для *Babesia bigemina*, де оптимізоване середовище з інсуліном, трансферином, селенітом та путресцином у перфузійному біореакторі забезпечило рівень паразитемії 33,45 % (Rojas-Martínez et al., 2017). Хоча в нашому дослідженні використовувався менш складний підхід, застосування RPMI 1640 із додаванням телячої сироватки та еритроцитів ВРХ забезпечувало стабільний ріст *B. divergens* на тривалий період.

Рівень кисню також впливає на ріст бабезій. Зокрема, *Babesia duncani* найкраще росте при високій концентрації кисню (21 % O_2), тоді як нижчі рівні (6–16 %) можуть гальмувати розвиток паразитів і підвищувати сприйнятливість до ліків, що підкреслює важливість контролю концентрації кисню під час культивування (Zhang et al., 2021).

Ці фактори безпосередньо впливають на кілька аспектів росту та життєздатності паразитів. Рівень паразитемії, який визначається вибором середовища і компонентів, є критично важливим для досягнення достатньої кількості паразитів, що необхідно для досліджень (Martínez et al., 2021; Jiang et al., 2023; Li et al., 2023). Довготривала життєздатність культури є важливою для дослідження біології та патогенезу *Babesia* spp., тому середовища з низьким або нульовим вмістом сироватки були розроблені для підтримки культур без шкоди для росту паразитів (Martínez et al., 2021; Jiang et al., 2023). Крім того, умови культивування, зокрема рівень кисню, впливають на сприйнятливість бабезій до протипаразитарних препаратів, що є важливим аспектом при розробці ефективних терапевтичних схем (Zhang et al., 2021).

Культивування бабезії *in vitro* суттєво сприяє просуванню діагностичних та терапевтичних стратегій, але містить ряд недоліків і обмежень. Із найбільш значимих проблем є неможливість культивувати певні види *in vitro* (*B. microti*) та відсутність повного представлення імунної системи хазяїна. Тому майбутні дослідження повинні зосередитися на подоланні цих обмежень, можливо, шляхом інтеграції моделей *in vitro* та *in vivo*, для покращення розуміння та лікування бабезіозу.

Висновки

Отже, отримані результати підкреслюють специфічність потреб кожного виду бабезій і важливість ретельного вибору умов культивування, зокрема компонентів середовища та наявності

сироваткових факторів. На відміну від середовищ, ефективних для *B. duncani* або *B. bovis*, *B. divergens* потребує RPMI 1640 з 10 % телячої сироватки, що дозволяє підтримувати високий рівень життєздатності та стабільний ріст.

Отже, оптимальні умови культивування *in vitro* розроблені для кількох видів *Babesia*, однак залишаються виклики щодо масштабування цих культур для масового виробництва вакцин. Крім того, розробка середовищ без сироватки та використання біореакторів є значними досягненнями для зменшення залежності від продуктів тваринного походження та підвищення ефективності культивування. Ці інновації не тільки полегшують наукові дослідження, але й мають потенційне застосування у виробництві живих ослаблених вакцин і тестуванні лікарських препаратів. Таким чином, експеримент продемонстрував можливість стабільного культивування *B. divergens in vitro*, що відкриває нові перспективи для подальших досліджень паразитів та їх взаємодії з еритроцитами хазяїна.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження *B. divergens* можуть зосередитися на оптимізації безсироваткових середовищ для культивування, що зменшить залежність від компонентів тваринного походження. Важливим напрямком є також розробка довготривалих моделей з високим рівнем паразитемії, що сприятиме тестуванню лікарських засобів та дослідженню життєвого циклу паразита. Крім того, поєднання методів мікроскопії з молекулярними дослідженнями може допомогти глибше зрозуміти взаємодію *B. divergens* з еритроцитами хазяїна та розробити нові терапевтичні підходи.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Adaszek, Ł., & Winiarczyk, S. (2011). In vitro cultivation of Babesia canis canis parasites isolated from dogs in Poland. Parasitology Research, 108(5), 1303–1307. DOI: 10.1007/s00436-010-2181-7.

Ahmed, N. (2014). Cultivation of parasites. Tropical Parasitology, 4(2), 80. DOI: 10.4103/2229-5070.138534.

Alvarez, J. A., Rojas, C., & Figueroa, J. V. (2020). An Overview of Current Knowledge on in vitro Babesia Cultivation for Production of Live Attenuated Vaccines for Bovine Babesiosis in Mexico. Frontiers in Veterinary Science, 7. DOI: 10.3389/FVETS.2020.00364.

Ben Musa, N., & Phillips, R. S. (1991). The adaptation of three isolates of Babesia divergens to continuous culture in rat erythrocytes. Parasitology, 103(2), 165–170. DOI: 10.1017/S0031182000059436.

Cattelani, L., del Giudice, G., Serra, A., Fratello, M., Saarimäki, L. A., Fortino, V., Federico, A., Tsiros, P., Mannerström, M., Toimela, T., Serchi, T., Lynch, I., Doganis, P., Sarimveis, H., & Greco, D. (2024). Quantitative in vitro to in vivo extrapolation for human toxicology and drug development (Version 2). arXiv. DOI: 10.48550/ARXIV.2401.03277.

Dkhil, M. A., Abdel-Gaber, R., & Chen, X. (2022). Editorial: In vivo and in vitro control of infectious parasitic diseases. Frontiers in Microbiology, 13, 1062904. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1062904.

Ghallab, A., & Bolt, H. M. (2014). In vitro systems: Current limitations and future perspectives. Archives of Toxicology, 88(12), 2085–2087. DOI: 10.1007/s00204-014-1404-6.

Grande, N., Precigout, E., Ancelin, M. L., Moubri, K., Carcy, B., Lemesre, J. L., Vial, H., & Gorenflot, A. (1997). Continuous in vitro culture of Babesia divergens in a serum-free medium. Parasitology, 115(1), 81–89. DOI: 10.1017/S0031182097008937.

Jiang, W., Wang, S., Li, D., Zhang, Y., Luo, W., Zhao, J., & He, L. (2023). Continuous In Vitro Culture of Babesia duncani in a Serum-Free Medium. Cells, 12(3), 482. DOI: 10.3390/cells12030482.

Kukina, I. V., & Zelya, O. P. (2022). Extraordinary high level of propagation of Babesia divergens in severe human babesiosis. Parasitology, 149(9), 1160–1163. DOI: 10.1017/S0031182022000439.

Levy, M. G., & Ristic, M. (2019). Cultivation and in vitro studies of babesia. CRC Press (pp. 221–242). DOI: 10.1201/9781351073455-6.

Li, D., Wang, L., Guan, X., Wang, S., Liu, Q., Chen, F., Zheng, Y., He, L., & Zhao, J. (2023). Establishment of Continuous In Vitro Culture of Babesia gibsoni by Using VP-SFM Medium with Low-Concentration Serum. Microbiology Spectrum, 11(3), e00258-23. DOI: 10.1128/spectrum.00258-23.

Mamoun, C. B., Pal, A. C., Renard, I., Singh, P., Vydyam, P., Chiu, J. E., Pou, S., Winter, R. W., Dodean, R. A., Frueh, L., Nilsen, A. C., Riscoe, M. K., & Doggett, J. S. (2021). Babesia duncani as a model organism to study the development, virulence and drug susceptibility of intraerythrocytic parasites in vitro and in vivo. In bioRxiv. DOI: 10.1101/2021.12.01.470698.

Marchiondo, A. A., Cruthers, L. R., & Fourie, J. J. (2019). Defining in vitro parasiticide screening and test methods. In Parasiticide Screening, Volume 1 (pp. 1–7). Elsevier. DOI: 10.1016/B978-0-12-813890-8.00001-8.

Martínez, J., Millán, J. V. F., Ueti, M. W., & Rojas-Martínez, C. (2021). Establishment of Babesia bovis In Vitro Culture Using Medium Free of Animal Products. Pathogenetics, 10(6). DOI: 10.3390/PATHOGENS10060770.

McCormack, K. A., Alhaboubi, A., Pollard, D. A., Fuller, L., & Holman, P. J. (2019). In vitro cultivation of Babesia duncani (Apicomplexa: Babesiidae), a zoonotic hemoprotozoan, using infected blood from Syrian hamsters (Mesocricetus auratus). Parasitology Research, 118(8), 2409–2417. DOI: 10.1007/s00436-019-06372-0.

Punekar, N. S. (2018). In Vitro Versus In Vivo: Concepts and Consequences. In N. S. Punekar, ENZYMES: Catalysis, Kinetics and Mechanisms (pp. 493–519). Springer Singapore. DOI: 10.1007/978-981-13-0785-0_38.

Rashid, M., Rashid, M. I., Akbar, H., Ahmad, L., Hassan, M. A., Ashraf, K., Saeed, K., & Gharbi, M. (2019). A systematic review on modelling approaches for economic losses studies caused by parasites and their as-

sociated diseases in cattle. Parasitology, 146(2), 129–141. DOI: 10.1017/S0031182018001282.

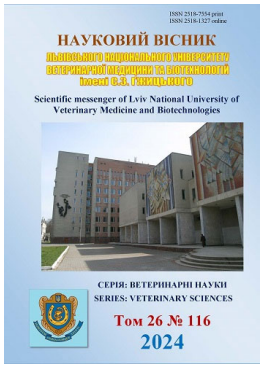
Rojas-Martínez, C., Rodríguez-Vivas, R. I., Millán, J. V. F., Viana, K. Y. A., Ruiz, E. J. G., Bautista-Garfias, C. R., Lira-Amaya, J. J., Polanco-Martínez, D. J., & Martínez, J. A. Á. (2017). Babesia bigemina: Advances in continuous in vitro culture using serum-free medium supplemented with insulin, transferrin, selenite, and putrescine. Parasitology International, 67(3), 294–301. DOI: 10.1016/J.PARINT.2017.11.003.

Saeidnia, S., Manayi, A., & Abdollahi, M. (2016). From in vitro Experiments to in vivo and Clinical Studies; Pros and Cons. Current Drug Discovery Technologies, 12(4), 218–224. DOI: 10.2174/1570163813666160114093140.

Sun, Y., Jiang, B.-G., Zheng, W., Wang, H., Jiang, R.-R., Wang, X., Jia, N., Yang, F., Chen, H., Jiang, J.-F., & Cao, W. (2021). Isolation and in vitro cultivation of Babesia venatorum (Apicomplexa: Babesiidae), a zoonotic hemoprotozoan from Ixodes persulcatus ticks in China. Biosafety and Health, 3(4), 210–216. DOI: 10.1016/J.BSHEAL.2021.06.004.

Vannier, E. G., Diuk-Wasser, M. A., Ben Mamoun, C., & Krause, P. J. (2015). Babesiosis. Infectious Disease Clinics of North America, 29(2), 357–370. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.008.

Zhang, Y., Alvarez-Manzo, H., & Zhang, Y. (2021). Low oxygen arrests Babesia duncani schizonts and leads to increased drug susceptibilities in hamster erythrocytes. DOI: 10.1101/2021.01.11.426147.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11610
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.2.083:612

Physiological and behavioral indicators of stress in pigs

O. Poroshynska✉, K. Lukyanenko, S. Shmayun, V. Koziy

Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, Ukraine

Article info

Received 11.09.2024
Received in revised form 14.10.2024
Accepted 15.10.2024

Bila Tserkva National Agrarian University, Pl. Soborna, 8/1, Bila Tserkva, Kyiv region, 09117, Ukraine.
Tel.: +38-096-255-85-84
E-mail: oksana.poroshynska@btsau.edu.ua

Poroshynska, O., Lukyanenko, K., Shmayun, S., & Koziy, V. (2024). Physiological and behavioral indicators of stress in pigs. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 71–78. doi: 10.32718/nvlvet11610

The intensive development of pig farming can cause stress in pigs, which negatively affects their welfare and productivity. The most common sources of stress are changes in the conditions of keeping and feeding technology, socialization, and microclimate parameters. In order to monitor the response to stress, you can use indicators that are based on stress coping mechanisms in pigs. These indicators help make decisions to support animal welfare and productivity. In this regard, the aim of our study was to get acquainted with modern approaches to the use of physiological and behavioral indicators for the diagnosis of stress conditions in pigs. Sows in confined environments have poor welfare and often exhibit stereotyped behavior, and housing animals in group stalls can lead to increased aggression during mixing and feeding, leading to chronic stress. Long-term activation of the stress response, enhanced by the level of cortisol, can affect the reproductive function of animals. A frequently used indicator of social stress is aggressive behavior. It was also established that social stress negatively affects the foraging behavior of pigs. In particular, it reduces the level of consumption and satisfaction from taking feed. Periodic separation from the sow leads to anxiety and changes in the behavior of piglets, negatively affects the condition of the digestive tract and body weight of weaned piglets. Limiting night feeding of piglets disrupts not only the rhythms of their behavior, but also changes the composition of the intestinal microbiota, lowers the serum levels of hormones associated with depression and anxiety. Stress is a complex problem that affects all the main systems of the pig body, causing changes in the physiological state, behavior and performance of the animals. The main signs of behavioral change are aggression, reduced feed intake, changes in body position, posture, mobility, increased vocalization, and apathy. Among the physiological signs, this is primarily an increase in body temperature, rapid breathing and heartbeat, as well as hormonal changes, a decrease in immunity, a decrease in body weight gain, and a violation of the reproductive function of sows. Thus, stress in pigs is accompanied by a complex of changes in behavioral, humoral and neurophysiological factors that can be used to assess the state of stress in this animal species.

Key words: *pigs, stress, behavior, physiological state, productivity.*

Фізіологічні та поведінкові індикатори стресу у свиней

О. А. Порошинська✉, К. Є. Лук'яненко, С. С. Шмаюн, В. І. Козій

Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, Україна

Інтенсивний розвиток свинарства може спричинити стрес у свиней, що негативно впливає на їхній добробут та продуктивність. Найпоширенішими джерелами стресу є зміни умов технології утримання та годівлі, соціалізації, параметрів мікроклімату. Щоб відстежувати реакцію на стрес, можна використовувати індикатори, які базуються на механізмах подолання стресу у свиней. Ці індикатори допомагають приймати рішення для підтримки добробуту та продуктивності тварин. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було ознайомитися з сучасними підходами до використання фізіологічних та поведінкових показників для діагностики стресових станів у свиней. Свиноматки в обмеженому середовищі мають низький рівень добробуту і часто демонструють стереотипну поведінку, а утримання тварин у групових станках може призвести до підвищеної агресії під час змішування та годівлі, що призводить до хронічного стресу. Тривала активація стресової відповіді, підсиленої рівнем кортизолу, може впливати на репродуктивну функцію тварин. Часто використовуваним показником соціального стресу є агресивна поведін-

ка. Також було встановлено, що соціальний стрес негативно впливає на кормову поведінку свиней. Зокрема, знижує рівень споживання та задоволення від приймання корму. Періодична розлука зі свиноматкою призводить до тривоги та змін у поведінці поросят, негативно впливає на стан травного каналу та масу тіла відлучених поросят. Обмеження в нічному годуванні поросят порушує не лише ритми їхньої поведінки, але й змінює кишковий склад мікробіоти, знижує сироваткові рівні гормонів, пов'язаних з депресією та тривогою. Стрес є комплексною проблемою, яка охоплює всі основні системи організму свиней, викликаючи зміни фізіологічного стану, поведінки та продуктивності тварин. Основними ознаками зміни поведінки є агресія, зниження споживання корму, зміни у положенні тіла, пози, рухливості, посилення вокалізації, апатія. З фізіологічних ознак насамперед це підвищення температури тіла, прискорене дихання і серцебиття, також гормональні зміни, зниження імунітету, зменшення приростів маси тіла, порушення репродуктивної функції свиноматок. Таким чином, стрес у свиней супроводжується комплексом змін поведінкових, гуморальних та нейрофізіологічних факторів, що можна використовувати для оцінки стресового стану у цього виду тварин.

Ключові слова: *свині, стрес, поведінка, фізіологічний стан, продуктивність.*

Вступ

Фізіологічні та поведінкові індикатори стресу у свиней є важливими для оцінки їх добробуту та запевнення оптимального рівня продуктивності. Стрес може виникати через різні фактори, такі як соціальні конфлікти, транспортування, зміни в умовах утримання, захворювання та інші. Загальними фізіологічними індикатори стресу у свиней є збільшення рівня адреналіну, норадреналіну та кортизолу в крові, підвищення частоти серцевих скорочень, дихання та артеріального тиску. В окремих випадках під час стресу може підвищуватися температура тіла. Стрес може викликати імуносупресію, знижуючи захисні функції організму (Pearce et al., 2013; Moustsen et al., 2015; Hedegaard et al., 2015; Ziegler & Blikslager, 2017; Adur et al., 2022; Zeng et al., 2023; Wang et al., 2023; Rudolph et al., 2024). Зокрема, результати досліджень (Keever-Keigher et al., 2021) вказують на те, що організм свиноматок здатний моделювати вплив стресу на імунну систему поросят як під час внутрішньоутробного так і під час підсисного періоду.

Під час стресу свині можуть ставати більш агресивними, особливо в умовах перенаселення чи браку кормів або води. Важливою ознакою стресу є зниження апетиту або повна відмова від прийому корму. У стресовому стані свині можуть видавати гучні звуки, виявляти підвищену рухливість або гіперактивність, що може бути ознакою тривожності або дискомфорту. Також, стрес може проявлятися у вигляді апатії або млявості, нервових тиків або стереотипної поведінки (повторювані, безцільні рухи, такі як кусання або гризіння огорожі) (Rault et al., 2014; Johnson et al., 2020; Cross et al., 2020; Zhang et al., 2022; Lagoda et al., 2022; Langendijk & Soede, 2023).

Ці індикатори можуть допомогти ідентифікувати стрес у свиней та вчасно вжити заходів для покращення їх добробуту та відновлення продуктивності. Також, згідно даних (Danek et al., 2017) зміни фізіологічних показників та поведінки вказують на можливість використання свиней у якості потенційних моделей для вивчення ментальних і поведінкових розладів у людей.

Згідно результатів досліджень (Tecles et al., 2016) бутирилхолінестераза, ізофермент у слині свиней, є надійним фізіологічним показником стресу у свиней, який легко визначається простими лабораторними методами.

Підвищення стресостійкості тварин є важливим як з етичної так і з економічної точок зору. На думку дослідників (Kasper et al., 2020) сприйнятливість до стресу у свиней спричиняє появу небажаної поведінки, що є поширеною проблемою у свинарстві. На думку авторів, розведення тварин з підвищеною стресостійкістю є важливим завданням ветеринарної і зоотехнічної науки.

В дослідженнях був встановлений (Verdon et al., 2016) взаємозв'язок між індивідуальною агресивною поведінкою свиноматок та рівнем їх продуктивності і добробуту. При цьому враховувались показники поведінки тварин та кількість уражень шкіри. Було встановлено, що домінантні свиноматки проявляли менше агресії під час годівлі, отримували менше пошкоджень шкіри та мали вищі прирости живої маси. На думку авторів покірні та субдомінантні свиноматки в групах, ймовірно, отримають вигоду від надання більших ресурсів у вигляді додаткового простору чи доступу до води та корму. В іншому дослідженні (Verdon et al., 2015) вказують, що генетичний відбір має потенціал для зниження агресивності, а отже, необхідні подальші дослідження щодо можливості використання генетичного відбору для регуляції поведінки свиней. В той же час (Langendijk & Soede, 2023), як на важливий метод мінімізації стресу у свиней, вказують на надання можливості тваринам проявити природну поведінку. Автори зауважують, що за таких умов, поведінка свиноматок під час опоросу значимо покращується, що сприяє зниженню смертності поросят.

Таким чином діагностика стресових станів є важливим інструментом профілактики і лікування багатьох хвороб свиней.

Мета дослідження

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було ознайомитися з сучасними підходами до використання фізіологічних та поведінкових показників для діагностики стресових станів у свиней.

Матеріал і методи досліджень

Проведено пошук та аналіз публікацій згідно теми дослідження впродовж 2000–2024 рр. відповідно до методики систематичних оглядів літератури (Gupta et al., 2018). Для пошуку наукових статей застосовували наукометричну базу PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Під час проведення пошуку використовували наступні ключові слова: тварини (animals), стрес (stress), свині (porcine), поведінка (behavior),

діагностика (diagnisis), добробут (welfare), продуктивність (productivity).

За використання електронної бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed та ключових слів – свині, стрес, поведінка, діагностика (pigs, stress, behavior, diagnosis) з 1967 року по 2024 рік було знайдено 624 наукові статті, з них 235 або 37,7 % – за останні десять років. Для написання статті були відібрані результати наукових досліджень, в яких висвітлювали питання використання фізіологічних та поведінкових показників для діагностики стресових станів у свиней. Наведені дані свідчать про те, що актуальність визначення стресових станів у свиней значимо підвищилася впродовж останнього десятиліття.

Результати

Інтенсивний розвиток свинарства може спричинити стрес у свиней, що негативно впливає на їхній добробут та продуктивність. Найпоширенішими джерелами стресу є зміни умов технології утримання та годівлі, соціалізації, параметрів мікроклімату. Щоб відстежувати реакцію на стрес, можна використовувати індикатори, які базуються на механізмах подолання стресу у свиней. Ці індикатори допомагають приймати рішення для підтримки добробуту та продуктивності тварин.

Технологічний стрес у свинарстві включає вплив різних факторів, пов'язаних із виробничими процесами, такими як зміна раціону, перегрупування недостатня вентиляція, транспортування, відлучення поросят та інші практики. Цей стрес може значно впливати на фізіологічний стан та поведінку свиней, знижуючи їхню продуктивність та добробут. Zhao Y. та співавт. (Zhao et al., 2013) в своїх дослідженнях порівнювали дві системи утримання свиноматок – індивідуальні гестаційні станки та групові станки по 3 свиноматки. Крім того, свиноматки були розподілені на групи залежно від соціального рангу. Виявлено, що свиноматки у групових станках мали більшу масу тіла під час поросності та лактації, а свиноматки у індивідуальних станках мали більше мертвонароджених поросят. Було також виявлено, що свиноматки з низьким соціальним рангом мали меншу частоту опоросів порівняно з тваринами з середнім соціальним рангом.

Утримання свиноматок у групових станках також може призвести до підвищеної агресії під час змішування та годівлі, що призводить до хронічного стресу (Salak-Johnson, 2017) Тривала активація стресової відповіді, підсиленої рівнем кортизолу, може впливати на репродуктивну функцію тварин. На думку окремих дослідників часто використовуваним показником соціального стресу є агресивна поведінка. За результатами інших досліджень (Figueroa et al., 2015) було встановлено, що соціальний стрес негативно впливає на кормову поведінку свиней. Зокрема, знижує рівень споживання та задоволення від приймання корму.

Площа приміщення є важливим фактором, що визначає розвиток агресії та стресу при груповому утриманні свиноматок. Основною метою досліджень було вивчити вплив просторового змішування на агресію та стрес у свиноматок. Свиноматки були об'єднані в групи по 6 тварин і їх змішували кожні 4 дні. Аналіз показав, що на рівні окремого загону не виявлено впливу на кількість бійок, тривалість і час, витрачений на бійку, переміщення, укуси і напади. Однак, кількість бійок була вища в перший день після змішування порівняно з наступними днями. Відсоток часу, проведеного в активному стані, також збільшився. Отже, змішування свиноматок впливає на прояв агресії та рівень стресу у тварин. Однак, окремі автори повідомляють, що використання станків однакового розміру, але з різним розміром груп (10–20 свиноматок) не впливає на агресію, стрес та репродуктивні якості свиноматок (Hemsworth et al., 2016).

Поросні свиноматки в обмеженому середовищі мають низький рівень добробуту і часто демонструють стереотипну поведінку (Pan et al., 2022). Результати показали, що поведінка лежання на боку значно зростала з розвитком поросності свиноматок, в той час як поведінка стоячи та вентрального лежання достовірно зменшувалася. Поведінка, пов'язана з удаваним жуванням, кусанням прутів, кусанням корита та копанням значно зменшилася. У результаті аналізу з'ясовано, що фіктивна жувальна поведінка позитивно корелює з рівнем кортизолу, інтерлейкіном у всіх періодах поросності. На думку авторів свиноматки з високою частотою стереотипної поведінки таким чином намагалися зменшити вплив стресових факторів, зокрема, щоб впоратися з просторово обмеженим середовищем.

Свиноматки, які тривалий час перебувають на прив'язі можуть перебувати в стані хронічного стресу. В дослідженнях (Goumon et al., 2018) для кращого забезпечення добробуту як свиноматок, так і поросят під час лактації порівнювали ефективність використання для опоросу станків з тимчасовими ящиками для поросят та звичайних станків. Відмічено, що у свиноматок дослідних груп змінюється положення тіла, рухова активність, що свідчить про зменшення прояву стресу у свиноматок та сприяє покращенню молочної продуктивності.

Результати досліджень (Cheng et al., 2023) свідчать про те, що відлучення поросят від свиноматки під час лактації призводить до порушення когнітивного розвитку та здоров'я поросят. Зокрема відмічалася агресивна поведінка, вища пошукова поведінка, проте грайлива поведінка і взаємне обнюхування були значно нижчими, порівняно з поросятами, які постійно перебували зі свиноматкою. Дослідники зробили висновок, що періодична розлука зі свиноматкою призводить до тривоги та змін у поведінці поросят, негативно впливає на частоту виникнення діареї та масу тіла відлучених поросят.

В дослідженні (Gonyou et al., 2015) було виявлено, що шум може спричиняти стрес і запалення у поросят, тоді як музика може мати позитивний вплив на їхній добробут. Поросята в групі з використанням музики проявляли більше позитивних емоцій, таких як махання хвостом та ігрова поведінка. Тривале прослуховування музики покращувало емоційний стан поросят, особливо в умовах обмеженого середовища.

Кастрація поросят є звичайною практикою на свинофермах, що використовується для запобігання неприємного запаху кнура у м'ясі та зменшення агресивної поведінки самців. Проте цей процес часто супроводжується значним стресом і болем для тварин, що може негативно впливати на їх фізіологічний стан та поведінку. Метою досліджень (Guay et al., 2013) було оцінити вплив імунологічної кастрації на поведінку свиней під час і після транспортування. Автори не відмічали значної різниці між групами тварин, яким проводили звичайну кастрацію та імунологічну. Тварини однаково швидко підходили до людей, але свині дослідної групи (хірургічна кастрація) були більш агресивними під час покусування та тертя об штани та чоботи дослідника. Під час завантаження для транспортування такі тварини навпаки були менш голосними. Автори зробили висновок про те, що імунологічна кастрація знижує загальну, кормову та питну активність і агресивність свиней (Heyrman et al., 2019). Порівнюючи поведінку кастрованих і некастрованих самців інші автори (Holinger et al., 2018) встановили, що агресивність була більш виражена в некастрованих самців, що свідчить про їх вищу чутливість до стресу, а доступ до трав'яного силосу, в цей період, може бути корисним для зменшення стресу і покращення здоров'я свиней.

Годівля є одним із найважливіших факторів, що впливають на фізіологічний стан тварин. Невідповідність часу прийому корму та ендогенного циркадного ритму порушує здатність організму підтримувати гомеостаз. Так, обмеження в нічному годуванні підростаючих поросят порушує не лише ритми їхньої поведінки, але й змінює кишковий склад мікробіоти, знижує сироваткові рівні гормонів, пов'язаних з депресією та тривогою, а також підвищує ризик порушення ліпідного обміну (Wang et al., 2021). Час годування впливає на поведінку та реакції на стрес у супоросних свиноматок. Було встановлено, що тварини, яких годували одноразово о 11:30 ранку проявляли більшу активність та мали низький рівень кортизолу в крові (Manu et al., 2021).

Порушення умов годівлі може мати серйозні наслідки для фізіологічного стану та поведінки свиней, включаючи зниження продуктивності, погіршення здоров'я та розвиток агресивної поведінки.

Транспортування свиней є важливим етапом у виробництві, який може значно впливати на фізіологічний стан і поведінку тварин. Транспортування тварин влітку викликає стрес, що відображається змінами поведінки, показників крові та м'ясної продуктивності (Sommavilla et al., 2017). Виявлено, що завантаження свиней влітку вимагає більше зусиль, ніж взимку. Крім того, завантаження взимку тривало довше у відсіках з внутрішніми пандусами. Під час транспортування більше свиней стояли взимку, а вивантаження взимку займало більше часу, особливо з відсіків, де треба було долати пандуси та повороти на 180°. Крім того, влітку свині частіше ковзали, падали, перекидалися і ходили задом наперед, ніж взимку (Torrey et al., 2013).

Дослідження (Salak-Johnson & Auvinet, 2022) показали, що на початку транспортування свині проводили менше часу лежачи взимку, ніж влітку. Під час прибуття та розвантаження підвищену частоту серцевих скорочень було виявлено у свиней, перевезених взимку, порівняно з літом. Результати свідчать про те, що взимку у свиней підвищується метаболізм і вони неохоче відпочивали на холодній підлозі. Свині, яких перевозили протягом 18 год. взимку, мали більше ознак спраги. Тому тривале транспортування (18 год.) в холодну погоду виявляється більш шкідливими для добробуту свиней. За результатами проведених досліджень (Urrea et al., 2021) було встановлено, що застосування меншої щільності завантаження свиней (≤235 кг/м^2) у вантажівку позитивно впливає на їх поведінку. Зокрема, це дозволяє свиням мати достатньо простору для лежання, відпочинку і прибути на переробне підприємство менш втомленими, що в подальшому позитивно вплине на якість м'яса.

Отже, умови завантаження, тривалість транспортування та сезон впливають на фізіологію та поведінку свиней, тому необхідно враховувати ці фактори при плануванні транспортування тварин.

Висока температура навколишнього середовища здатна викликати низку фізіологічних та поведінкових змін у свиней, які можуть мати як короткострокові, так і довгострокові наслідки (Serviento et al., 2020). В дослідженнях (de Melo et al., 2019) було встановлено, що фізіологічні та поведінкові реакції на тепловий стрес залежать від генетичних якостей тварин. Свиноматки покращених генотипів витрачали більше часу на пошуки води та перебування на природі, тоді як місцеві тварини показали більше рухової поведінки незалежно від періоду доби. Вміст креатиніну та загального білка в крові тварин покращених генетичних порід були вищими, тоді як концентрація глюкози навпаки меншою, порівняно зі звичайними свиноматками. Інші дослідники (de Oliveira et al., 2024) зробили висновок, що фізіолого-анатомічні показники реакції на стрес є наслідком генетичних факторів, і гени, що були ідентифіковані, пов'язані з важливими генетичними термінами та біологічними шляхами, пов'язаними з тепловим шоком, імунним відгуком та стресом.

Стать тварин також відіграє ключову роль у реакціях та толерантності до високих температур. Зокрема, була встановлена різниця вмісту кортизолу і інсуліну, а також зниження рівня глюкози, жирних кислот у крові кнурів та свинок. Таким чином, стать є важливою детермінантою фізіологічної реакції на стрес і заслуговує на увагу в дослідженнях, спрямованих на вивчення поведінкових і гормональних варіацій у свиней (Adcock et al., 2015; Rudolph et al., 2024).

Тепловий стрес у свиноматок під час пологів та в післяпологовий період може мати значний вплив на їхню поведінку. Було встановлено, що свиноматки більше часу проводили у положенні лежачи, рухова активність знижена, що впливало на тривалість опоросу, а також на частоту зміни пози тварини. Це мало значення для здоров'я новонароджених поросят (Liu et al., 2021). Автори (Zhu et al., 2021) встановили, що незалежно від методу охолодження у лактуючих свиноматок збільшувались частота споживання води, час проведений лежачи і сидячи. Проте охолоджуючі

підлогові накладки в поєднанні з охолодженою питною водою не вплинули на поведінку свиноматок.

Особливо чутливі до високих температур тварини в ранньому віці (Johnson & Lay, 2017; Johnson et al., 2018). Поросята, що були піддані тепловому стресу, мали вищу ректальну температуру та температуру шкіри, проявляли зміни у поведінці, включаючи погаий апетит і зменшення активності, що свідчить про стресову реакцію організму. На думку авторів тепловий стрес у ранньому віці може позитивно вплинути на здатність організму поросяти адаптуватися до високих температур у майбутньому. Зокрема, поросята, які вже пережили тепловий стрес, можуть виявляти більшу стійкість до високих температур у подальшому житті, оскільки їхні фізіологічні механізми адаптації можуть бути більш розвиненими.

Дослідження (Podder et al., 2023) підтверджує, що сезонний тепловий стрес має вплив на фізіологічний та біохімічний профіль крові свиней. Частота дихання зростала у кнурів влітку і в сезон дощів. Кількість еритроцитів, лейкоцитів та рівень кортизолу зростали влітку порівняно з холодною порою року. Висока температура у поєднанні з вологістю повітря можуть мати значний вплив на фізіологію та продуктивність свиней. Дослідження показали, що підвищення ректальної температури відбувається при підвищенні температури повітря вище 25 °C. Температура повітря також впливає на частоту дихання, температуру шкіри, споживання корму, кількість молока та приріст маси тіла (Bjerg et al., 2020).

Таким чином, стрес є комплексною проблемою, яка охоплює всі основні системи організму свиней, викликаючи зміни фізіологічного стану, поведінки та продуктивності тварин. Основними ознаками зміни поведінки є агресія, зниження споживання корму, зміни у положенні тіла, пози, рухливості, посилення вокалізації, апатія. З фізіологічних ознак насамперед це підвищення температури тіла, прискорене дихання і серцебиття, також гормональні зміни, зниження імунітету, зменшення приростів маси тіла, порушення репродуктивної функції свиноматок.

Обговорення

Виробництво продуктів тваринного походження все більше асоціюється з дотриманням вимог добробуту тварин. Це значить, що утримання тварин від народження до забою має проходити за мінімального впливу на них стресових факторів. У зв'язку з цим розробка і використання нових фізіологічних та поведінкових біомаркерів стресу у тварин є важливим завданням ветеринарної та зоотехнічної науки.

Для оцінки стресового стану у тварин можна використовувати комплекс ендокринних та метаболічних індикаторів – імуноглобуліни (Ig), глюкокортикоїди, інтерлейкіни (IL), рівні кортизолу, глюкози та лактату в крові. Вони встановили, що під час транспортування свиней з ферми на бійню плазмові концентрації IGFBP-3 та IGFBP-2 були значно знижені ($P < 0,01$). Після транспортування плазмові концентрації IGFBP-5, глюкокортикоїдів та IL-2 зросли, тоді як IGF-1 значно знизилися ($P < 0,01$). На думку авторів такі зміни вказують на наявність значимого ендокринного та метаболічного контролю розвитку стресових станів у свиней, що може бути використано з діагностичною метою. Дослідники вважають, що така соматотропна вісь може успішно використовуватись для оцінки стресу або рівня добробуту тварин (Wirthgen et al., 2017).

Метою дослідження (Casal et al., 2017) було оцінити вплив різних методів збагачення навколишнього середовища на фізіологічні показники за гострого та хронічного стресу у свиней. Автори досліджували кортизол слини та хромогранін А (CgA), кортизол волосся та фактор некрозу пухлини-α (TNF-α). Отримані результати підтвердили, що збагачення середовища може зменшити стрес у свиней. Крім того, результати досліджень також вказали на те, що кортизол волосся та CgA можуть бути важливими неінвазивними індикаторами для виявлення стресу, особливо пов'язаного з факторами хронічного впливу.

Для дослідження фізичної активності та спричинених стресом поведінкових і когнітивних змін у тварин запропонували використовувати телеметрію. Телеметричне дослідження показало підвищену фізичну активність кнурів з хворобою Хантінгтона порівняно зі здоровими тваринами (Baxa et al., 2019).

У диких свиней, виражена пілоерекція та ознаки тривоги можуть вказувати на емпатичний емоційний стан тварини (Masilkova et al., 2021). Агресивна поведінка тварин перед забоєм свідчить про стресовий стан. На підвищений рівень обміну речовин у агресивних тварин вказує вища температуру туші після забою ($P < 0,05$), порівняно з неагресивними свинями (Dokmanovic et al., 2017). Ступінь антагоністичної взаємодії також змінюється за перегрупування свиней, при цьому також змінюється соціальна і кормова поведінка (Li et al., 2021; da Fonseca de Oliveira et al., 2023).

Смакові якості та поживність корму можна оцінювати за змінами когнітивної здатності свиней. Так, за згодовування полідекстрози а галактоолігосахаридів свині краще вирішували когнітивні завдання і частіше відвідували нові об'єкти виявляючи більш активну дослідницьку поведінку (Fleming et al., 2019).

Нещодавні дослідження (Lyte & Lyte, 2019) показали, що результати мікробіологічних досліджень також можуть певною мірою відображати поведінку тварин через вісь мікробіота-кишечник-мозок. На думку авторів, оскільки стрес і хвороби є постійними проблемами в галузі свинарства, нові стратегії, що використовують підхід, заснований на мікробній ендокринології, можуть виявитися дуже цінними для свинарства. Згідно даних (Liu et al., 2018) концентрації інтерлейкіну слини, фактора некрозу пухлини (TNF)-α та секреторного імуноглобуліну (SIgA) також, за певних умов, можуть відображати рівень стресового стану у свиней.

Таким чином, стрес у свиней супроводжується комплексом змін поведінкових, гуморальних та нейрофізіологічних факторів, що можна використовувати для оцінки стресового стану у цього виду тварин.

Висновки

Інтенсивний розвиток свинарства може викликати стрес у свиней, що негативно впливає на їхній добробут та продуктивність. Найбільш поширеними джерелами стресу є зміни в технології вирощування та годівлі, соціалізації та параметрах мікроклімату. Індикатори, засновані на визначенні механізму подолання стресу у свиней, можуть бути використані для моніторингу стресового стану у цього виду тварин. Порушення умов годівлі може мати серйозні наслідки для фізіологічного стану та поведінки свиней, що виражається зниженням продуктивності, погіршенням стану здоров'я та розвитком агресивної поведінки. Умови завантаження, тривалість транспортування та сезон впливають на фізіологію та поведінку свиней, тому необхідно враховувати ці фактори при плануванні транспортування тварин.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Adcock, S. J., Martin, G. M., &Walsh, C. J. (2015). The stress response and exploratory behaviour in Yucatan minipigs (Sus scrofa): relations to sex and social rank. Physiology & Behavior, 152(A), 194–202. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.09.033.

Adur, M. K., Seibert, J. T., Romoser, M. R., Bidne, K. L., Baumgard, L. H., Keating, A. F., & Ross, J. W. (2022). Porcine endometrial heat shock proteins are differentially influenced by pregnancy status, heat stress, and altrenogest supplementation during the peri-implantation period. Journal of Animal Science, 100(7), skac129. DOI: 10.1093/jas/skac129.

Baxa, M., Levinska, B., Skrivankova, M., Pokorny, M., Juhasova, J., Klima, J., Klempir, J., Motlı, K. J., Juhas, S., & Ellederova, Z. (2019). Longitudinal study revealing motor, cognitive and behavioral decline in a transgenic minipig model of Huntington's disease. Disease Models & Mechanisms, 13(2), dmm041293. DOI: 10.1242/dmm.041293.

Bjerg, B., Brandt, P., Pedersen, P., & Zhang, G. (2020). Sows' responses to increased heat load - A review. Journal of Thermal Biology, 94, 102758. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2020.102758.

Casal, N., Manteca, X., Escribano, D., Cerón, J. J., & Fàbrega, E. (2017). Effect of environmental enrichment and herbal compound supplementation on physiological stress indicators (chromogranin A, cortisol and tumour necrosis factor-α) in growing pigs. Animal, 11(7), 1228–1236. DOI: 10.1017/S1751731116002561.

Cheng, Z., Zhou, S. T., Zhang, X. H., Fu, Q., Yang, Y., Ji, W. B., & Liu, H. G. (2023). Effects of early intermittent maternal separation on behavior, physiological, and growth performance in piglets. Journal of Animal Science, 101, skad122. DOI: 10.1093/jas/skad122.

Cross, A. J., Brown-Brandl, T. M., Keel, B. N., Cassady, J. P., & Rohrer, G. A. (2020). Feeding behavior of grow-finish swine and the impacts of heat stress. Translational Animal Science, 4(2), txaa023. DOI: 10.1093/tas/txaa023.

da Fonseca de Oliveira, A. C., Costa, L. B., Weber, S. H., Ramayo-Caldas, Y., & Dalmau, A. (2023). Mixed management in growing and finishing pigs: differences between gender and their impacts on behavior, growth performance, and physiological parameters. PLOS ONE, 18(4), e0284481. DOI: 10.1371/journal.pone.0284481.

Danek, M., Danek, J., & Araszkiewicz, A. (2017). Large animals as potential models of human mental and behavioral disorders. Psychiatria Polska, 51(6), 1009–1027. DOI: 10.12740/PP/74304.

de Melo, R. L. C., Dutra Júnior, W. M., Palhares, L. O., de Moura Ferreira, D. N., de Aquino, R. S., & Cordeiro Manso, H. E. C. (2019). Behavioral and physiological evaluation of sows raised in outdoors systems in the Brazilian semiarid region. Tropical Animal Health and Production, 51(5), 1057–1063. DOI: 10.1007/s11250-018-1780-7.

de Oliveira, L. F., Veroneze, R., Sousa, K. R. S., Mulim, H. A., Araujo, A. C., Huang, Y., Johnson, J. S., & Brito, L. F. (2024). Genomic regions, candidate genes, and pleiotropic variants associated with physiological and anatomical indicators of heat stress response in lactating sows. BMC Genomics, 25(1), 467. DOI: 10.1186/s12864-024-10365-4.

Dokmanovic, M., Ivanovic, J., Janjic, J., Boskovic, M., Laudanovic, M., Pantic, S., & Baltic, M. Z. (2017). Effect of lairage time, behaviour and gender on stress and meat quality parameters in pigs. Animal Science Journal, 88(3), 500–506. DOI: 10.1111/asj.12649.

Figueroa, J., Solà-Oriol, D., Manteca, X., Pérez, J. F., & Dwyer, D. M. (2015). Anhedonia in pigs? Effects of social stress and restraint stress on sucrose preference. Physiology & Behavior, 151, 509–515. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.08.027.

Fleming, S. A., Monaikul, S., Patsavas, A. J., Waworuntu, R. V., Berg, B. M., Dilger, R. N. (2019). Dietary polydextrose and galactooligosaccharide increase exploratory behavior, improve recognition memory, and alter neurochemistry in the young pig. Nutritional Neuroscience, 22(7), 499–512. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1415280.

Gonyou, H. W., Torrey, S., Crowe, T. G., Smith, C. D., Faucitano, L., Lewis, N. J., Brown, J. M., & Bergeron, R. (2015). Review: The role of social interactions in the behavior of pigs during transportation and handling. Canadian Journal of Animal Science, 95(2), 155–164.

Goumon, S., Leszkowová, I., Šimecková, M., & Illmann, G. (2018). Sow stress levels and behavior and piglet performances in farrowing crates and farrowing pens with temporary crating. Journal of Animal Science, 96(11), 4571–4578. DOI: 10.1093/jas/sky324.

Guay, K., Salgado, G., Thompson, G., Backus, B., Sapkota, A., Chaya, W., & McGlone, J. J. (2013). Behavior and handling of physically and immunologically castrated market pigs on farm and going to market. Journal of Animal Science, 91(11), 5410–5417. DOI: 10.2527/jas.2012-5726.

Gupta, S., Rajiah, P., & Middlebrooks, E. H. (2018). Systematic review of the literature: best practices. Academic Radiology, 25(11), 1481–1490. DOI: 10.1016/j.acra.2018.04.025.

Hedegaard, J. M., Vestergaard, K. J., Olesen, I., Jørgensen, G. H. M., & Knudsen, L. E. (2015). Effects of group housing and straw bedding on the behavior and welfare of sows and piglets during lactation. Journal of Animal Science, 93(7), 2853–2861.

Hemsworth, P. H., Morrison, R. S., Tilbrook, A. J., Butler, K. L., Rice, M., & Moeller, S. J. (2016). Effects of varying floor space on aggressive behavior and cortisol concentrations in group-housed sows. Journal of Animal Science, 94(11), 4809–4818. DOI: 10.2527/jas.2016-0583.

Heyrman, E., Kowalski, E., Millet, S., Tuyttens, F. A. M., Ampe, B., Janssens, S., Buys, N., Wauters, J., Vanhaecke, L., & Aluwé, M. (2019). Monitoring of behavior, sex hormones, and boar taint compounds during the vaccination program for immunocastration in three sire lines. Research in Veterinary Science, 124, 293–302. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.04.010.

Holinger, M., Früh, B., Stoll, P., Graage, R., Wirth, S., Bruckmaier, R., Prunier, A., Kreuzer, M., & Hillmann, E. (2018). Chronic intermittent stress exposure and access to grass silage interact differently in their effect on behaviour, gastric health and stress physiology of entire or castrated male growing-finishing pigs. Physiology & Behavior, 195, 58–68. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.07.019.

Johnson, J. S., & Lay, D. C. (2017). Evaluating the behavior, growth performance, immune parameters, and intestinal morphology of weaned piglets after simulated transport and heat stress when antibiotics are eliminated from the diet or replaced with L-glutamine. Journal of Animal Science, 95(1), 91–102. DOI: 10.2527/jas.2016.1070.

Johnson, J. S., Aardsma, M. A., Duttlinger, A. W., & Kpodo, K. R. (2018). Early life thermal stress: impact on future thermotolerance, stress response, behavior, and intestinal morphology in piglets exposed to a heat stress challenge during simulated transport. Journal of Animal Science, 96(5), 1640–1653. DOI: 10.1093/jas/sky107.

Johnson, J. S., Stewart, K. R., Safranski, T. J., Ross, J. W., & Baumgard, L. H. (2020). In utero heat stress alters postnatal phenotypes in swine. Theriogenology, 154, 110–119. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.05.013.

Kasper, C., Ribeiro, D., Almeida, A. M., Larzul, C., Liaubet, L., & Murani, E. (2020). Omics application in animal science - A special emphasis on stress response and damaging behaviour in pigs. Genes, 11(8), 920. DOI: 10.3390/genes11080920.

Keever-Keigher, M. R., Zhang, P., Bolt, C. R., Rymut, H. E., Antonson, A. M., Caputo, M. P., Houser, A. K., Hernandez, A. G., Southey, B. R., Rund, L. A., Johnson, R. W., & Rodriguez-Zas, S. L. (2021). Interacting impact of maternal inflammatory response and stress on the amygdala transcriptome of pigs. G3: Genes, Genomes, Genetics, 11(8), jkab113. DOI: 10.1093/g3journal/jkab113.

Lagoda, M. E., Marchewka, J., O'Driscoll, K., & Boyle, L. A. (2022). Risk Factors for Chronic Stress in Sows Housed in Groups, and Associated Risks of Prenatal Stress in Their Offspring. Frontiers in Veterinary Science, 9, 883154. DOI: 10.3389/fvets.2022.883154.

Langendijk, P. L., & Soede, N. M. (2023). Physiology and management of the peri-parturient sow in the context of changing production conditions. Reproduction in Domestic Animals, 58(2), 84–92. DOI: 10.1111/rda.14395.

Li, J., Li, X., Liu, H., Li, J., Han, Q., Wang, C., Zeng, X., Li, Y., Ji, W., Zhang, R., & Bao, J. (2021). Effects of music stimulus on behavior response, cortisol level, and horizontal immunity of growing pigs. Journal of Animal Science, 99(5), skab043. DOI: 10.1093/jas/skab043.

Liu, H., Yi, R., Wang, C., Zhao, P., Zhang, M., Xu, S., & Bao, J. (2018). Behavior and physiology of two different sow breeds in a farrowing environment during late 35-day lactation. PLOS ONE, 13(5), e0197152. DOI: 10.1371/journal.pone.0197152.

Liu, L., Tai, M., Yao, W., Zhao, R., & Shen, M. (2021). Effects of heat stress on posture transitions and reproductive performance of primiparous sows during late gestation. Journal of Thermal Biology, 96, 102828. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2020.102828.

Lyte, J. M., & Lyte, M. (2019). Review: Microbial endocrinology: intersection of microbiology and neurobiology matters to swine health from infection to behavior. Animal, 13(11), 2689–2698. DOI: 10.1017/S1751731119000284.

Manu, H., Lee, S., Keyes, M. C., Cairns, J., & Baidoo, S. K. (2021). Behavioral and stress responses to feeding time in pregnant sows under limit-fed regime. Journal of Animal Science, 99(5), skab108. DOI: 10.1093/jas/skab108.

Masilkova, M., Ježek, M., Silovský, V., Faltusová, M., Rohla, J., Kušta, T., & Burda, H. (2021). Observation of rescue behaviour in wild boar (Sus scrofa). Scientific Reports, 11(1), 16217. DOI: 10.1038/s41598-021-95682-4.

Moustsen, V. A., Toft, N., Sørensen, M. T., Secher, M., Olesen, I., Moller, K., & Jørgensen, M. J. (2015). A study of the effects of litter size and housing system on the behavior of sows during lactation. Applied Animal Behaviour Science, 162, 43–51.

Pan, L., Nian, H., Zhang, R., Liu, H., Li, C., Wei, H., Yi, R., Li, J., Li, X., & Bao, J. (2022). Stereotypic behaviors are associated with physiology and immunity differences in long-term confined sows. Physiology & Behavior, 249, 113776. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.113776.

Pearce, S. C., Gabler, N. K., Ross, J. W., Escobar, J., Patience, J. F., Rhoads, R. P., & Baumgard, L. H. (2013). The effects of heat stress and plane of nutrition on metabolism in growing pigs. Journal of Animal Science, 91(5), 2108–2118. DOI: 10.2527/jas.2012-5738.

Podder, V., Lew, V., & Ghassemzadeh, S. (2023). SOAP Notes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489268.

Rault, J. L., Morrison, R. S., Hansen, C. F., Hansen, L. U., & Hemsworth, P. H. (2014). Effects of group housing after weaning on sow welfare and sexual behavior. Journal of Animal Science, 92(12), 5683–5692. DOI: 10.2527/jas.2014-8238.

Rudolph, T. E., Roths, M., Freestone, A. D., White-Springer, S. H., Rhoads, R. P., Baumgard, L. H., & Selsby, J. T. (2024). Heat stress alters hematological parameters in barrows and gilts. Journal of Animal Science, 102, skae123. DOI: 10.1093/jas/skae123.

Rudolph, T. E., Roths, M., Freestone, A. D., Yap, S. Q., Michael, A., Rhoads, R. P., White-Springer, S. H.,

Baumgard, L. H., & Selsby, J. T. (2024). Biological sex impacts oxidative stress in skeletal muscle in a porcine heat stress model. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 326(6), R578–R587. DOI: 10.1152/ajpregu.00268.2023.

Salak-Johnson, J. L. (2017). Social status and housing factors affect reproductive performance of pregnant sows in groups. Molecular Reproduction and Development, 84(9), 905–913. DOI: 10.1002/mrd.22846.

Salak-Johnson, J. L., & Auvinet, B. L. (2022). Immunosuppression in pigs: Causes and consequences. Veterinary Immunology and Immunopathology, 243, 110363.

Serviento, A. M., Labussière, E., Castex, M., & Renaudeau, D. (2020). Effect of heat stress and feeding management on growth performance and physiological responses of finishing pigs. Journal of Animal Science, 98(12), skaa387. DOI: 10.1093/jas/skaa387.

Sommavilla, R., Faucitano, L., Gonyou, H., Seddon, Y., Bergeron, R., Widowski, T., Crowe, T., Connor, L., Scheeren, M. B., Goumon, S., & Brown, J. (2017). Season, transport duration and trailer compartment effects on blood stress indicators in pigs: relationship to environmental, behavioral and other physiological factors, and pork quality traits. Animals, 7(2), 8. DOI: 10.3390/ani7020008.

Tecles, F., Escribano, D., Martínez-Miró, S., Hernández, F., Contreras, M. D., & Cerón, J. J. (2016). Cholinesterase in porcine saliva: analytical characterization and behavior after experimental stress. Research in Veterinary Science, 106, 23–28. DOI: 10.1016/j.rvsc.2016.03.006.

Torrey, S., Bergeron, R., Faucitano, L., Widowski, T., Lewis, N., Crowe, T., Correa, J. A., Brown, J., Hayne, S., & Gonyou, H. W. (2013). Transportation of market-weight pigs: II. Effect of season and location on blood parameters of pigs during transportation. Journal of Animal Science, 91(3), 1101–1109.

Urrea, V. M., Bridi, A. M., Ceballos, M. C., Paranhos da Costa, M. J. R., & Faucitano, L. (2021). Behavior, blood stress indicators, skin lesions, and meat quality in pigs transported to slaughter at different loading densities. Journal of Animal Science, 99(6), skab119. DOI: 10.1093/jas/skab119.

Verdon, M., Hansen, C. F., Rault, J. L., Jongman, E., Hansen, L. U., Plush, K., & Hemsworth, P. H. (2015). Effects of group housing on sow welfare: a review. Journal of Animal Science, 93(5), 1999–2017. DOI: 10.2527/jas.2014-8742.

Verdon, M., Morrison, R. S., Rice, M., & Hemsworth, P. H. (2016). Individual variation in sow aggressive behavior and its relationship with sow welfare. Journal of Animal Science, 94(3), 1203–1214. DOI: 10.2527/jas.2015-0006.

Wang, Q. J., Guo, Y., Yao, C. Y., Zhang, K. H., Li, Q., Shan, C. H., Liu, P., Wang, M. Z., Zhu, F., An, L., Tian, J. H., & Wu, Z. H. (2021). Loss of diurnal behavioral rhythms and impaired lipid metabolism in growing pigs with mistimed feeding. FASEB Journal, 35(11), e21972. DOI: 10.1096/fj.202100768R.

Wang, Y., Wu, Z. W., Mou, Q., Chen, L., Fang, T., Zhang, Y. Q., Yin, Z., Du, Z. Q., & Yang, C. X. (2023). Global 3'-UTRome of porcine immature Sertoli cells altered by acute heat stress. Theriogenology, 196, 79-87. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.11.014.

Wirthgen, E., Kunze, M., Goumon, S., Walz, C., Höflich, C., Spitschak, M., Brenmoehl, J., Kanitz, E., Tuchscherer, M., Otten, W., Gimsa, U., Schön, P., Manteuffel, C., Tuchscherer, A., Pfuhl, R., Metges, C. C., Stabenow, B., Erdmann, S., Schluricke, K., Faucitano, L., & Höflich, A. (2017). Interference of stress with the somatotropic axis in pigs - lights on new biomarkers. Scientific Reports, 7(1), 12055. DOI: 10.1038/s41598-017-11521-5.

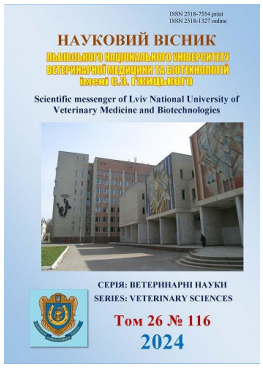
Zeng, W., Ren, J., Yang, G., Jiang, C., Dong, L., Sun, Q., Hu, Y., Li, W., & He, Q. (2023). Porcine Epidemic Diarrhea Virus and Its nsp14 Suppress ER Stress Induced GRP78. International Journal of Molecular Sciences, 24(5), 4936. DOI: 10.3390/ijms24054936.

Zhang, Y., Zhao, Q., Wu, D., & Lan, H. (2022). The effect of heat stress on the cellular behavior and intracellular signaling profile of porcine growth hormone (pGH) in swine testicular cells. Cell Stress & Chaperones, 27(3), 285–293. DOI: 10.1007/s12192-022-01270-4.

Zhao, Y., Flowers, W. L., Saraiva, A., Yeum, K. J., & Kim, S. W. (2013). Effect of social ranks and gestation housing systems on oxidative stress status, reproductive performance, and immune status of sows. Journal of Animal Science, 91(12), 5848–5858. DOI: 10.2527/jas.2013-6388.

Zhu, Y., Johnston, L. J., Reese, M. H., Buchanan, E. S., Tallaksen, J. E., Hilbrands, A. H., & Li, Y. Z. (2021). Effects of cooled floor pads combined with chilled drinking water on behavior and performance of lactating sows under heat stress. Journal of Animal Science, 99(3), skab066. DOI: 10.1093/jas/skab066.

Ziegler, A. L., & Blikslager, A. T. (2017). Impaired intestinal barrier function and relapsing digestive disease: Lessons from a porcine model of early life stress. Neurogastroenterology & Motility, 29(11), 1–4. DOI: 10.1111/nmo.13216.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11611
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:98:614.4:636.5

Determination of the therapeutic effectiveness of the drug against siphonapterosis of cats based on selamectin and praziquantel

R. V. Petrov✉, O. V. Derevianchenko

Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Article info

Received 16.09.2024
Received in revised form 16.10.2024
Accepted 17.10.2024

Sumy National Agrarian University, G. Kondrat'eva, 160, Sumy, Ukraine.
Tel.: +38-066-392-79-28
E-mail: romanpetrov1978@gmail.com

Petrov, R. V., & Derevianchenko, O. V. (2024). Determination of the therapeutic effectiveness of the drug against siphonapterosis of cats based on selamectin and praziquantel. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 79–82. doi: 10.32718/nvlvet11611

One of the common diseases of cats is siphonapterosis, a disease caused by fleas. Sustained effectiveness of the drug against fleas and suppression of flea egg production is necessary to ensure optimal control. The article presents data on determining the therapeutic effectiveness against siphonapterosis of cats based on selamectin and praziquantel. The purpose of our research was to determine the therapeutic effectiveness of the new drug "Selgrad" and to compare the hematological indicators of sick cats before and after treatment with the specified drug. The drug "Selgrad" was used for the experiment, one milliliter of the drug contains 60 mg of selamectin and 80 mg of praziquantel. The drug was used in cats in which the presence of fleas was detected during the examination. Siphonapterosis was suspected in the presence of characteristic clinical signs of the disease. Clinical signs of animals affected by siphonapterosis included itching, animals biting and scratching the abdomen and sides of the body, biting the tail. Animals with high intensity lesions had weight loss, emaciation, and malodor. The largest number of fleas in cats was found in the area of the head, the upper part of the neck, near the tail, on the belly. As a result of research, 100 % effectiveness of selamectin and praziquantel was found in the treatment of cats infested with fleas. When analyzing the morphological parameters of the blood of cats affected by siphonapterosis, it was established that they have significant differences from the parameters of the blood of unaffected cats. Siphonapterosis in cats causes a probable decrease in the hemoglobin level by 20.03 %, the number of erythrocytes by 24.61, and an increase in the number of leukocytes by 50.0 %, compared to a group of unaffected animals, which indicates inflammatory processes in the animal's body. The hematocrit level in sick animals was 8.21 % lower compared to the control group. Further studies of the morphological composition of the blood carried out 10 days after the treatment did not reveal any probable changes in comparison with the control group. In the future, it is planned to conduct a study of the acute toxicity of the proposed drug.

Key words: *therapeutic efficacy, selamectin, praziquantel, siphonapterosis, cats, fleas.*

Визначення терапевтичної ефективності препарату проти сифонаптерозу котів на основі селамектину та празиквантелу

Р. В. Петров✉, О. В. Деревянченко

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Одним з розповсюджених захворювань котів є сифонаптероз, захворювання, що викликається блохами. Для забезпечення оптимального контролю необхідна стійка ефективність препарату проти бліх і пригнічення виробництва яєць блох. В статті наведені дані щодо визначення терапевтичної ефективності проти сифонаптерозу котів на основі селамектину та празиквантелу. Метою наших досліджень було визначення терапевтичної ефективності нового препарату "Селград" та порівняти гематологічні показники хворих котів до та після лікування зазначеним препаратом. Для проведення експерименту було використано препарат "Селград", в одному мілілітрі препарату міститься селамектин в кількості 60 мг та празиквантел – 80 мг. Препарат застосовували котам, у яких при обстеженні виявляли наявність бліх. Підозра на захворювання сифонаптерозом виникала при

наявності характерних клінічних ознак захворювань. Клінічні ознаки уражених тварин сифонаптерозом включали свербіж, тварини гризуть та розчухують черевну та бокові частини тіла, гризуть хвіст. Тварини з високою інтенсивністю ураження мали зниження ваги, виснаження та неприємний запах. Найбільшу кількість бліх у котів виявляли в ділянці голови, верхньої частині шиї, біля хвоста, на череві. В результаті досліджень виявлена 100 % ефективність селамектину та празиквантелу при лікуванні котів інвазованих блохами. При аналізі морфологічних показників крові котів уражених на сифонаптероз було встановлено, що вони мають істотні відмінності від показників крові неуражених котів. Захворювання котів на сифонаптероз викликає вірогідне зниження рівня гемоглобіну на 20,03 %, кількості еритроцитів на 24,61 ,збільшення кількості лейкоцитів на 50,0 %, порівняно з групою неуражених тварин, що свідчить про запальні процеси в організмі тварин. Рівень гематокриту у хворих тварин на 8,21 % був нижче порівняно з контрольною групою. Подальші дослідження морфологічного складу крові проведені через 10 діб після лікувальної обробки не виявили вірогідних змін, в порівнянні з контрольною групою. В подальшому планується провести дослідження гострої токсичності запропонованого препарату.

***Ключові слова**: терапевтична ефективність, селамектин, празиквантел, сифонаптероз, коти, блохи.*

Вступ

На сьогоднішній день в житті людини займають важливе місце тварини-компаньйони, більшість з яких відноситься до собак та котів. Тому їх здоров'я, добробут та можливий вплив на здоров'я людей привертають увагу фахівців ветеринарної медицини.

Одним з розповсюджених захворювань котів є сифонаптероз, захворювання, що викликається блохами (Rust, 2005). Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що сифонаптероз є одним з найрозповсюдженіших ектопаразитів для дрібних тварин м. Суми (Derevjanchenko & Petrov, 2023). Блохи заражають будинки та створюють значні проблеми для власників тварин. Блохи є причиною сильного подразнення та алергічного дерматиту у сприйнятливих, сенсибілізованих тварин, викликаючи алергічний дерматит, одне з найважливіших дерматологічних захворювань, які спостерігаються у ветеринарній практиці для дрібних тварин (Lam & Yu, 2009). Укуси бліх викликають запальні реакції шкіри та можуть призвести до алопеції, еритеми або дерматиту. Важкі інвазії можуть спричинити анемію (Starkey & Stewart, 2015). Крім того, блохи кусають людей і можуть бути переносниками зоонозних збудників, таких як *Bartonella* spp. та *Rickettsia felis* (Bai et al., 2017). Також блохи виступають проміжними господарями для стрічкового хробака *Dipylidium caninum* (Leulmi et al., 2014).

Актуальність теми. Через усюдисущу природу бліх, їх здатність потенційно викликати такі клінічні ознаки, як свербіж, і можливість передачі захворювань собакам та котам, включаючи збудників зоонозних захворювань, ефективне лікування та контроль зараження блохами є серйозною проблемою для власників домашніх тварин і ветеринарних лікарів (Beugnet & Franc, 2012). Щоб пом'якшити прямий негативний вплив бліх і знизити ризики передачі захворювання, слід розглянути цілорічний контроль домашніх тварин у більшості географічних територій (Rust, 2005).

Потенційними резервуарами бліх та інших паразитів є безпритульні коти, які потім можуть передавати збудників домашнім котам (Calvete et al., 1998). Встановлено, що основним джерелом котячих бліх для домашніх тварин є блохи, присутні в навколишньому середовищі (Rust, 2005).

Блохи надзвичайно плідні: самка протягом двохчотирьох тижнів свого дорослого життя відкладає в середньому 20–30 яєць щодня, які відпадають від господаря. Цим яйцям потрібно від двох до кількох тижнів, щоб розвинутися в нових дорослих бліх (Beugnet et al., 2018), що сприяє сильному зараженню навколишнього середовища, якщо тварини та навколишнє середовище не оброблені (Dryden et al., 2018). Отже, для забезпечення оптимального контролю необхідна стійка ефективність препарату проти бліх і пригнічення виробництва яєць блох або розвитку незрілих особин. Кілька обробок може знадобитися, щоб перервати життєвий цикл бліх і зменшити навантаження на навколишнє середовище. На ринку ветеринарних препаратів представлені чисельні засоби проти блох, проте існує необхідність в розробці новітніх засобів боротьби проти блох до яких з збудників не виробилась резистентність і які будуть зручні у застосуванні.

Мета дослідження

У зв'язку з цим метою досліджень було визначити терапевтичну ефективність препарату проти сифонаптерозу котів на основі селамектину та празиквантелу. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні *задачі*:

1. Дослідити терапевтичну ефективність препарату проти сифонаптерозу котів на основі селамектину та празиквантелу.
2. Порівняти гематологічні показники хворих котів до та після лікування.

Матеріал і методи досліджень

Робота виконувалася на базі лабораторії "Інноваційні технології та безпеки і якості продуктів тваринництва" та "Ветеринарна фармація" кафедри ветеринарно-санітарного інспектування, мікробіології, гігієни та патологічної анатомії факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету та в ветеринарній клініці "Ветсервіс" м. Суми.

Підрахунок кількості бліх з тіла котів проводили при розчісуванні їх пластиковим гребінцем з довгими дрібними зубцями протягом 10 хвилин. Їх ідентифікацію проводили при мікроскопії комах, згідно посібника по визначенню видового походження (Jordan, 1948).

Для проведення експерименту було використано препарат "Селград", виробництва ТОВ "Медіпромтек", Україна. В одному мілілітрі препарату міститься селамектин в кількості 60 мг та празиквантел – 80 мг.

Також в препараті наявні допоміжні речовини, такі як ізопропіловий спирт, диметилсульфоксид, бутилгідроксилуен, ПЕГ-400.

Селамектин відноситься до сполук івермектину, що вливає на зміну активності хлорних каналів синаптичних мембран м'язевої та нервової тканин паразитичних організмів, що призводить до погіршення м'язевого тонусу, паралічу та загибелі паразитів.

Празиквантел відноситься до похідних ацильованого піразинізохіноліну. Дія речовини спричиняє підвищення проникності клітинних мембран до іонів кальцію та призводить до явища деполярізації мембран, скорочення м'язів та спричинює загибель паразитів. Одночасне застосування цих діючих речовин має синергічну дію.

Для проведення досліджень була сформована спонтанно інвазованих блохами котів в кількості 20 голів. Також була сформована контрольна група котів (6 голів), що не уражені ектопаразитами.

Препарат застосували згідно настанови на суху непошкоджену шкіру в ділянці холки в дозі від маси тварин: при вазі до 2,5 кг – 0,25 мл препарату; 2,6-7,5 кг – 0,75 мл; 7,6-10 кг – 1,0 мл. Застосування препарату щомісяця в період активності бліх. Перед проведенням лікування та через десять діб були проведені гематологічні дослідження. Також перед лікуванням та через десять діб визначали гематологічні показники, що включали визначення показників гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та гематокриту (Levchenko et al., 2002).

Роботу проводили з урахуванням міжнародних вимог Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986).

Результати та їх обговорення

Препарат застосовували котам, у яких при обстеженні виявляли наявність бліх. Підозра на захворювання сифонаптерозом виникала при наявності характерних клінічних ознак захворювань. Клінічні ознаки уражених тварин сифонаптерозом включали свербіж, тварини гризуть та розчухують черевну та бокові частини тіла, гризуть хвіст. Коти з високою інтенсивністю ураження мали зниження ваги, виснаження та неприємний запах. Найбільшу кількість бліх у котів виявляли в ділянці голови, верхньої частині шиї, біля хвоста, на череві. Препарат проти сифонаптерозу застосовували на суху неуражену шкіру в ділянці холки, згідно інструкції, дозували в залежності від ваги тварини.

Результати застосування препарату наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Ефективність препарату проти сифонаптерозу котів на основі селамектину та празиквантелу (M ± m, n = 10)

Кількість інвазованих котів		Екстенс-ефективність, %	Кількість бліх на одній тварині		Інтенс-ефективність,%
до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
20	0	100	28,9 ± 3,8*	0	100

В результаті досліджень виявлена 100% ефективність селамектину та празиквантелу при лікуванні котів інвазованих блохами.

В наукових публікаціях інших авторів також містяться дані про ефективність застосування сполук празиквантелу проти блох та вушних кліщів, ця діюча речовина показала високу ефективність (Tielemans et al., 2021). Про успішне застосування сполук селамектину при боротьбі з блохами також зазначають дослідники з США (Dryden et al., 2018).

Перед початком лікування та через місяць було проведено дослідження клініко-гематологічних показників крові котів (табл. 2).

Таблиця 2

Гематологічні показники хворих котів на сифонаптероз перед та після проведення лікування препарату на основі селамектину та празиквантелу

Показник	Межі показників для здорових тварин	Показники хворих котів, n = 20	Показники котів після лікування, n = 20	Показники котів контрольної групи, n = 6
Гемоглобін, г/л	80–150	84,6 ± 3,8*	96,5 ± 5,6	105,8 ± 3,2
Еритроцити, Т/л	5,3–10,0	4,9 ± 0,8*	5,9 ± 0,5	6,5 ± 0,7
Лейкоцити, Г/л	5,5–18,5	15,8 ± 1,9*	8,2 ± 1,6	7,9 ± 1,4
Гематокрит, %	26–48	32,4 ± 2,1	32,5 ± 2,2	35,3 ± 1,6

*Примітки: * – $P < 0,05$*

При аналізі морфологічних показників крові котів уражених на сифонаптероз було встановлено, що вони мають істотні відмінності від показників крові неуражених котів. Захворювання котів на сифонаптероз викликає вірогідне зниження рівня гемоглобіну на 20,03 %, кількості еритроцитів на 24,61 % при порівнянні з аналогічними показниками неуражених котів. Проте захворювання спричиняє вірогідне збільшення кількості лейкоцитів на 50,0 %, порівняно з групою неуражених тварин, що свідчить про реакцію на запальні процеси в організмі тварин. Рівень гематокриту у хворих тварин на 8,21 % був нижче порівняно з контрольною групою, проте різниця не була вірогідна. Подальші дослідження морфологічного складу крові

проведені через 10 діб після лікувальної обробки не виявили вірогідних змін, в порівнянні з контрольною групою.

Аналізуючи отримані дані, можемо стверджувати, що препарат на основі селамектину та празиквантелу позитивно впливає на показники крові дослідної групи тварин та сприяє поверненню їх показників до фізіологічної норми.

Висновки

1. В результаті застосування препарату на основі селамектину та празиквантелу встановлена 100% ефективність при лікуванні котів інвазованих блохами.

2. Захворювання котів на сифонаптероз викликає вірогідне зниження рівня гемоглобіну на 20,03 %, кількості еритроцитів на 24,61 %, збільшення кількості лейкоцитів на 50,0 %, порівняно з групою неуражених тварин. Рівень гематокриту у хворих тварин знизився на 8,21 % порівняно з контрольною групою.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується провести дослідження гострої токсичності запропонованого препарату.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Bai, Y., Osikowicz, L. M., Kosoy, M. Y., Eisen, R. J., Atiku, L. A., Mpanga, J. T., Boegler, K. A., Enscore, R. E., & Gage, K. L. (2017). Comparison of Zoonotic Bacterial Agents in Fleas Collected from Small Mammals or Host-Seeking Fleas from a Ugandan Region Where Plague Is Endemic. mSphere, *2*(6), e00402-17. DOI: 10.1128/mSphere.00402-17.

Beugnet, F., & Franc, M. (2012). Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. Trends in parasitology, 28(7), 267–279. DOI: 10.1016/j.pt.2012.04.004.

Beugnet, F., Halos, L., & Guillot, J. (2018). Textbook of Clinical Parasitology in dogs and cats, in Chapter Flea Infestation. Ed. Grupo Asis, printed in France.

Calvete, C., Lucientes, J., Castillo, J. A., Estrada, R., Gracia, M. J., Peribáñez, M. A., & Ferrer, M. (1998). Gastrointestinal helminth parasites in stray cats from the mid-Ebro Valley, Spain. Veterinary parasitology, 75(2-3), 235–240. DOI: 10.1016/s0304-4017(97)00182-9.

Derevjanchenko, O., & Petrov, R. (2023). Monitoryng epizototychnoi' sytuacii' shhodo prychyn ektoparazytiziv sobak i kotiv u Sumah. Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo universytetu. Serija: Veterynarna medycyna, 4(63), 9-14. DOI: 10.32782/bsnau.vet.2023.4.2 (in Ukrainian).

Dryden, M. W., Canfield, M. S., Bocon, C., Phan, L., Niedfeldt, E., Kinnon, A., Warcholek, S. A., Smith, V., Bress, T. S., Smith, N., Heaney, K., Royal, C., Normile, D., Armstrong, R., & Sun, F. (2018). In-home assessment of either topical fluralaner or topical selamectin for flea control in naturally infested cats in West Central Florida, USA. Parasites & vectors, 11(1), 422. DOI: 10.1186/s13071-018-2995-1.

Dryden, M. W., Carithers, D., & Murray, M. J. (2011). Flea control: real homes, real problems, real answers, real lessons: the what?

Halos, L., Beugnet, F., Cardoso, L., Farkas, R., Franc, M., Guillot, J., Pfister, K., & Wall, R. (2014). Flea control failure? Myths and realities. Trends in parasitology, 30(5), 228–233. DOI: 10.1016/j.pt.2014.02.007.

Jordan, K. (1948). A handbook for the identification of insects of medical importance; 2 nd ed. USA: Educa Books.

Lam, A., & Yu, A. (2009). Overview of flea allergy dermatitis. Compendium (Yardley, PA), 31(5), E1-10.

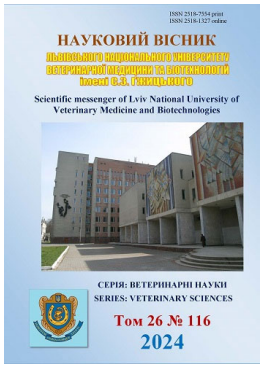
Leulmi, H., Socolovschi, C., Laudisoit, A., Houemenou, G., Davoust, B., Bitam, I., Raoult, D., & Parola, P. (2014). Detection of Rickettsia felis, Rickettsia typhi, Bartonella Species and Yersinia pestis in Fleas (Siphonaptera) from Africa. PLoS neglected tropical diseases, 8(10), e3152. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003152.

Levchenko, V. I., Sokoljuk, V. M., Bezuh, V. M. ta in. (2002). Doslidzhennja krovi tvaryn ta klinichna interpretacija otrymanyh rezul'tativ: Metodychni rekomendacii' dlja studentiv fakul'tetu veterynarnoi' medycyny kerivnykiv ta sluhachiv Instytutu pisljadyplomnogo navchannja kerivnykiv i specialistiv veterynarnoi' medycyny. Bila Cerkva (in Ukrainian).

Rust, M. K. (2005). Advances in the control of Ctenocephalides felis (cat flea) on cats and dogs. Trends in parasitology, 21(5), 232–236. DOI: 10.1016/j.pt.2005.03.010.

Starkey, L., & Stewart, J. (2015). Feline arthropods. Todays Veterinary Practice Journal, 59. URL: https://todaysveterinarypractice.com/parasitology/feline-arthropods.

Tielemans, E., Otsuki, T., Cheesman, T., Selmes, F., Pfefferkorn, A., & Prullage, J. (2021). Efficacy of a novel topical combination of esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel against fleas in cats, under field conditions. Efficacité d'une nouvelle association topique d'esafoxolaner, d'éprinomectine et de praziquantel contre les puces chez les chats, dans des conditions de terrain. Parasite (Paris, France), 28, 22. DOI: 10.1051/parasite/2021018.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11612
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616.28:636.085:546

"Melaniavet" (ear drops). Study of acute and chronic dermal toxicity in laboratory rats

D. Datsiuk[1], V. Hunchak[1], M. Soltys[1], V. Martynyshyn[2]✉, O. Lisnyak[1]

[1]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[2]*ZVO "Lviv University of Business and Law", Lviv, Ukraine*

Article info

Received 16.09.2024
Received in revised form 16.10.2024
Accepted 17.10.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

ZVO "Lviv University of Business and Law", Kulparkivska Str., 99, Lviv, 79021, Ukraine.
Tel.: +38-097-519-13-88
E-mail: doctorvetlviv@ukr.net

Datsiuk, D., Hunchak, V., Soltys, M., Martynyshyn, V., & Lisnyak, O. (2024). "Melaniavet" (ear drops). Study of acute and chronic dermal toxicity in laboratory rats. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 83–89. doi: 10.32718/nvlvet11612

The acute (subacute) and chronic dermal toxicity of a multi-component agent (gentamicin sulfate, nystatin, ivermectin, dioxidine, dimexide, dexamethasone, lidocaine) with predicted pharmacological activity for external otitis in dogs was investigated. Preliminary studies on the physicochemical and pharmacological properties established that the "Melaniavet" (ear drops) preparation is a stable, miscible formulation for external use. It appears as a clear solution with a yellowish tint and does not separate with sediment formation over 12 months. High-performance liquid chromatography (HPLC) confirmed component compatibility within the preparation and the absence of interactions among individual ingredients when combined in solution. The acute toxicity of "Melaniavet" was evaluated via a single oral administration and dermal application in laboratory rats. The tested agent at a dose of 5000 mg/kg body weight (oral) and 2000 mg/kg (dermal) did not result in mortality or signs of clinical intoxication. The preparation's LD_{50} is >5000 (2000) mg/kg body weight, classifying it as Class IV in toxicity (low-toxicity substances), category 5 (GHS). A 28-day study on dermal toxicity of the multi-component preparation showed no mortality or signs of intoxication in rats. Experimental animals remained active regardless of the dose administered, and their reflex response and excitability were comparable to those of the control group, which received water on the prepared skin area. Appetite in groups E_2 and E_3 (5x and 10x the optimal dose) was slightly suppressed, leading to a lower body weight than the control by 12.1 % ($P < 0.05$) and 13.3% ($P < 0.05$) at the end of the experiment. Prolonged dermal application of "Melaniavet" at the therapeutic dose (0.6 ml/kg body weight) did not produce significant changes in the weight coefficients of internal organs or indicators reflecting their morphological and biochemical status. However, administration at 5x and 10x the therapeutic dose (3 and 6 ml/kg body weight) increased the weight coefficients of the liver, spleen, heart, and kidneys. In the blood serum of group E3 animals, there was a significant increase in ALT, AST, and AP activity, as well as urea and creatinine levels; the red and white blood cell counts and hemoglobin content showed a tendency to decrease. By the 42nd day, or two weeks after discontinuation of dermal application, experimental groups observed a gradual recovery of functional status.

Key words: *Melaniavet, ear drops, laboratory rats, acute and dermal toxicity, blood morphology indicators, blood biochemistry indicators.*

"Меланіявет" (вушні краплі). Дослідження гострої і хронічної нашкірної токсичності у лабораторних щурів

Д. Л. Дацюк[1], В. М. Гунчак[1], М. П. Солтис[1], В. П. Мартинишин[2]✉, О. І. Лісняк[1]

[1]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[2]*ЗВО "Львівський університет бізнесу та права", м. Львів, Україна*

Досліджено гостру (підгостру) та хронічну нашкірну токсичність багатокомпонентного засобу (гентаміцину сульфат, ністатин, івермектин, діоксидин, димексид, дексаметазон, лідокаїн) з підтвердженою фармакологічною активністю за зовнішнього отиту в собак. Попередніми дослідженнями з вивчення фізико-хімічних і фармакологічних властивостей встановлено, що препарат під назвою "Меланіявет" (вушні краплі), як розчин для зовнішнього застосування, є взаєморозчинною і стабільною лікарською формою, має прозорий з жовтуватим відтінком колір, розшаруванню з утворенням осаду впродовж 12 міс. не піддається. За допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) підтверджено сумісність компонентів препарату та відсутність взаємодії окремих інгредієнтів при одночасному перебуванні їх у складі розчину. Гостру токсичність препарату "Меланіявет" визначали за одноразового внутрішньошлункового введення і нашкірного нанесення в лабораторних щурів. Встановлено, що досліджуваний засіб в дозі 5000 мг/кг м.т. (внутрішньошлунково) і 2000 мг/кг м.т. (нашкірно) загибелі тварин та клінічного прояву інтоксикації не викликає. DL_{50} препарату >5000 (2000) мг/кг м.т. За класифікацією – IV клас токсичності (малотоксичні речовини), 5 категорія (УГС). Дослідження нашкірної токсичності багатокомпонентного препарату впродовж 28-ми діб показало, що він не викликав ні загибелі щурів, ні жодних ознак інтоксикації. Тварини дослідних груп, незалежно від дози досліджуваного засобу, впродовж усього періоду досліду були активними. Їх рефлекторна реакція і збудливість нічим не відрізнялася від тварин, яким на підготовлене місце аплікації наносили воду (К). Апетит у тварин групи $Д_2$ і $Д_3$ (5 і 10-ти кратні до оптимальної дози препарату) був дещо пригніченим. Як результат, маса тіла щурів цих груп на кінець досліду була меншою від контролю на 12,1 ($P < 0,05$) і 13,3 % ($P < 0,05$). Тривале нашкірне застосування лабораторним щурам препарату "Меланіявет" у терапевтичній дозі (0,6 мл/кг м.т.) не викликало вірогідних змін у динаміці вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів та показників, які характеризують їх морфологічний і біохімічний статус. Застосування досліджуваного засобу в 5 і 10-ти кратній дозі (3 і 6 мл/кг м.т.), по відношенню до терапевтичної, викликало зростання вагового коефіцієнту маси печінки, селезінки, серця і нирок. У сироватці крові тварин групи $Д_3$ зростала активність АлАТ, АсАТ, ЛФ та концентрація сечовини і креатиніну, кількість еритроцитів, лейкоцитів і вміст гемоглобіну у крові тварин тенденційно знижувалась. На 42-у досліду, або через 2 тижні після припинення нашкірного нанесення препарату, характерним було поступове відновлення функціонального стану тварин дослідних груп.

Ключові слова: *"Меланіявет", вушні краплі, лабораторні щури, гостра і нашкірна токсичність, морфологічні показники крові, біохімічні показники крові.*

Вступ

Зовнішній отит є відносно поширеним захворюванням серед собак. За різними даними відсоток даної патології серед цього виду тварин складає від 4,5 до 7,5 %, і навіть 16,5 % (Jovenko & Koval, 2019; Iovenko et al., 2022; Datsiuk et al., 2024).

До чинників, які можуть сприяти патології вуха в собак належать стеноз зовнішнього слухового проходу, надмірний ріст волосся в слуховому каналі, гіперсекреція сірки а також зміна температури і вологості в зовнішньому середовищі. В етіології отитів часто лежать паразитарні та алергічні захворювання. Однак вважається, що визначальними при цьому є мікроорганізми, гриби і кліщі. Пусковим механізмом є, на думку М. А. Куліди, умовно-патогенна мікрофлора, що активізується на тлі переохолодження і зниження природньої резистентності організму (Kulida, 2006).

Багатофакторна етіологія отитів у собак зазвичай ускладнює діагностику патологічного стану а сам процес лікування є тривалим з можливими частими рецидивами (Nuttall & Cole, 2007).

На сьогодні схем терапії отиту зовнішнього вуха в собак достатньо. При цьому дослідники вважають, що кращий результат за терапії цієї патології досягається за умови застосування комплексних препаратів з вираженою протимікробною, фунгіцидною і протизапальною дією. Такими, на сьогодні, є "Аурікап", "Позатекс", "Отоспектрин" тощо. Кожен із таких препаратів має свої як позитивні так і негативні характеристики.

З огляду на політропність етіологічних чинників важливою є присутність у складі таких препаратів гормональних, болетамувальних, імуностимулювальних і протипаразитарних складових.

З огляду на тривалий досвід практичної діяльності (клініка "Divet", м. Ужгород, Україна) та з урахуванням позитивних і негативних результатів з лікування отиту в собак, за різних схем терапії, нами було створено комплексний препарат (вушні краплі) під назвою "Меланіявет". До складу цього засобу у формі розчину для зовнішнього застосування входить: гентаміцин (антибіотик з групи аміноглікозидів II-го покоління), ністатин (протигрибковий засіб), івермектин (протипаразитарна дія), дексаметазон (гормональний), діоксидин (антибактеріальний засіб із похідних хіноксаліну), димексид (протизапальний) і лідокаїн (засіб місцевого знеболення).

Попередніми дослідженнями з вивчення фізико-хімічних і фармакологічних властивостей було встановлено, що препарат, як розчин для зовнішнього застосування, є взаємно розчинною стабільною лікарською формою. Має прозорий із жовтуватим відтінком колір, розшаруванню з утворенням осаду впродовж тривалого часу (12 міс.) не піддається.

За допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) було підтверджено сумісність компонентів, власне відсутність взаємодії між інгредієнтами суміші при одночасному перебуванні їх у складі розчину (Parchenko et al., 2024).

Критерії процедури реєстрації препаратів для людей і тварин є одними з найважливіших аспектів фармацевтичного законодавства. В Україні Державний департамент ветеринарної медицини видав наказ № 7 від 17.02.1999 р. "Про посилення контролю за якістю і безпечністю ветеринарних препаратів і кормових добавок". Основний рівень вимог до контролю якості препаратів диктує Міжнародний стандарт GLP (Незалежна лабораторна практика).

Проведення доклінічних досліджень регулюється вимогами регуляторних настанов Міжнародної конференції по гармонізації технічних вимог при реєстрації лікарських засобів для використання людиною (ICH), а саме: ICP S6 "Preclinical Safety Evalution of Biotechnology Derived Pharmaceuticals. Note for Guidance on Preclinical Safety Evalution of Biotechnology-Derived Pharmaceuticuls (CHMP/ICH/300/95 adopted November 2009, Addendum to ICH S6, Preclinical Safety

Evalution of Biotehnology-Derived Pharmaceuticals. S6(R_1)".

Одним із важливих завдань при створенні нового препарату є, поряд з визначенням ефективності, дослідження його безпечності. Її зазвичай визначають в гострих (підгострих) і хронічних експериментах на лабораторних тваринах. Завданням досліджень в гострому досліді є встановлення токсичної дії препарату за одноразового введення в організм тварин і встановлення параметрів небажаної дії. При цьому важливим показником гострої токсичності є з'ясування дози DL_{50} або дози, яка викликає загибель чи ефект у 50% піддослідних тварин. Отриманий результат кількісної характеристики токсичної дії досліджуваної речовини дає право відносити її до певного класу токсичності. Крім того, DL_{50}, встановлене в гострому досліді, є основою для формування схеми досліджень токсичності препарату чи новоствореної хімічної субстанції за довготривалого застосування (хронічна токсичність).

Мета дослідження

Метою роботи є вивчення гострої (підгострої) токсичності комплексного препарату "Меланіявет" за одно- і багаторазового застосування у лабораторних тварин.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження з вивчення гострої (підгострої) токсичності препарату "Меланіявет" проводили у 2023-2024 рр. на лабораторних щурах в умовах віварію. Експериментальна частина роботи відповідала вимогам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментах і для інших наукових цілей (EST №123. Страсбург, 1986) та Ухвали 1-го національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) (Yevropeiska konventsiia…, 1986).

Місцем проведення лабораторних досліджень, при роботі з біоматеріалом, були лабораторії фармакології та токсикології Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів і кормових добавок (м. Львів) та кафедри фармакології і токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького.

Групи тварин (контроль і дослід) формувались із подібних за віком і масою дорослих одностатевих (самки, самці), здорових та невагітних щурів. Умови утримання тварин (клітки по 3 особини в кожній, контрольована температура, повітря і вологість, двохразове прибирання), годівлі (повнокомпонентна гранульована суміш) та постійний доступ до води були відповідними і відповідали всім вимогам, які ставляться до тварин в експерименті.

Тварини контрольних і дослідних груп мали, перед безпосереднім проведенням досліджень, 7-ми денний підготовчий період своєрідної акліматизації.

Вивчення гострої токсичності препарату "Меланіявет" за внутрішньо-шлункового введення. Досліджуваний засіб у формі розчину застосовували білим щурам віком 3–4 міс., масою тіла 220–240 г шляхом одноразового введення, безпосередньо в шлунок, з допомогою спеціального зонда.

Діапазон доз "Меланіявету" становив від 500, 1000, 3000 і до 5000 мг на кг маси тіла (мг/кг м.т.). Для кожної дози препарату група тварин складала по 6 особин. Для максимально досліджуваної дози (5000 мг/кг м.т.) число щурів в експерименті становило 12.

Візуальний огляд за тваринами, на тлі дії препарату, вели впродовж 14 діб. Основними показниками, на які звертали увагу були: фізіологічний і функціональний стан організму щурів, поведінкові реакції, рефлекторна активність, відношення до корму і води, стан шкіри і шкірного покриву, слизових оболонок, частота дихальних рухів, дефекація (характер калових мас, частота), діурез (колір і частота). В оцінці дії препарату, залежно від стосованих доз, важливо було зафіксувати час виникнення і характер токсичної дії, важкість перебігу, час загибелі або одужання.

Вивчення гострої нашкірної токсичності препарату "Меланіявет". Основним нормативним документом, який регламентує дослідження з нашкірної токсичності були вимоги ОЕСД №402 (Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure). Для з'ясування гострої дермальної токсичності методом фіксованих доз було підібрано групи здорових щурів з неушкодженою шкірою масою тіла 220–230 г.

На заздалегідь підготовлену ділянку шкіри (вистригали і виголювали шерсть на ділянці, яка за обсягом становила понад 10 % загальної площі поверхні тіла), з дорзального боку наносили досліджуваний засіб в дозах 200, 1000 і 2000 мг/кг м.т. (одна тварина на одну дозу). Другий етап досліджень передбачав нанесення препарату аналогічно, але в дозі лише 2000 мг/кг м.т. і 2-м тваринам. Засіб на шкірі утримували впродовж 24 год. за допомогою пористої марлевої пов'язки та не подразливої стрічки.

Як і в попередньому досліді, показниками, на які звертали уваги при огляді тварин, були зовнішній вигляд, стан шкіри і слизових оболонок, апетит, ритм і частота дихання а також час появи, характер і важкість інтоксикації, її перебіг, а також час загибелі тварин або одужання.

Вивчення нашкірної токсичності "Меланіявету" за тривалого застосування. Відповідно до вимог ОЕСД №410 (Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28 day Study) в досліді використано лабораторних щурів, які не мали ушкоджених ділянок шкіри, масою 225–245 г.

На площі, не меншій ніж 10 % загальної поверхні шкіри, підготували місце для маніпуляції. Після вистригання і виголювання шерсті (повторювали процедуру щотижня) досліджуваний розчин на дорзальну поверхню тіла наносили якомога рівніше. Контакт препарату зі шкірою підтримували щоденно, впродовж 28 діб, за допомогою фіксованої пористої марлевої пов'язки. По завершенню часу експозиції залишки досліджуваного засобу змивали водою, очищуючи повністю місце експлікації. За схемою досліду було сформовано 4 групи щурів-аналогів, по 5 тварин в кожній. Тваринам групи контролю, на попередньо підготовлену ділянку шкіри, наносили воду дистильовану, а іншим – досліджуваний розчин в різних дозах,

а саме: щурам І-ої дослідної групи ($Д_1$) препарат із розрахунку 0,6 мл/кг м.т.; ІІ-ої ($Д_2$) – 3 мл/кг м.т. і ІІІ-ої ($Д_3$) – 6 мл/кг м.т.

На наступну добу, по завершенні досліду (29-а доба від початку), з метою оцінки отриманих результатів досліджень тварин контрольної і дослідних груп, за легкого хлороформного наркозу, піддавали декапітації. Відбирали проби крові для гематологічних і біохімічних досліджень, проводили макроскопічну оцінку внутрішніх органів, визначали їх масу та вагові коефіцієнти.

Аналіз морфологічних і біохімічних показників крові проведено на основі загальновизнаних методик, з використанням гематологічного (Mythic-18) і біохімічного (HymaLyzer 3000) аналізаторів.

Результати та їх обговорення

За вивчення гострої токсичності препарату “Меланіявет” було встановлено, що досліджуваний засіб у дозах від 500 до 5000 мг/кг м.т. після внутрішньошлункового введення загибелі тварин не викликав.

Візуально тварини впродовж 14-ти діб спостереження жодних ознак інтоксикації не проявляли. При цьому характерними в щурів були рухова активність та висока збудливість. Тварини з апетитом поїдали корм, пили воду, випорожнення були регулярними а калові маси мали сформований вигляд. Відзначено, що застосування препарату в найбільшій досліджуваній дозі (5000 мг/кг м.т.) загибелі у тварин цієї групи теж не викликало, але дещо впливало на їх активність. Характерним було незначне пригнічення їх загального стану. При цьому щурі добре поїдали корм, а їх видимі слизові оболонки набували природного забарвлення (блідо-рожевий колір) вже за кілька годин після застосування препарату.

Отже, DL_{50} для “Меланіявету”, у цьому конкретному випадку, становив понад 5000 мг/кг м.т., що дає підстави віднести досліджуваний засіб до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

За вивчення гострої нашкірної токсичності “Меланіявету” було встановлено, що на першому етапі визначення діапазону доз препарат в початковій дозі 200 мг/кг м.т., після 24-годинної експозиції, викликав у щурів незначне і нетривале в часі почервоніння шкіри. Вже через 2–3 години остання у тварин дослідної групи набувала природного блідо-рожевого забарвлення.

Застосування препарату в дозі 1000 мг/кг м.т. спричиняло у тварин почервоніння шкіри на місці аплікації і тимчасове пригнічення стану центральної нервової системи, яке згодом зникало. Препарат в дозі 2000 мг/кг м.т. викликав подібні, але більш виражені зміни у щурів.

Отже, з урахуванням того, що препарат за нашкірного його нанесення в дозі 2000 мг/кг м.т. не викликав загибелі тварин а окремі клінічні ознаки перебігу, які супроводжували цей період досліду, мали тимчасовий і відновлювальний характер за системою класифікації гострої токсичності (УГС) препарат “Меланіявет” належить до 5-ої категорії (клас 5).

Дослідження токсичності препарату “Меланіявет” впродовж 28-и діб його нашкірного застосування показало, що він не викликає ні загибелі щурів, ні жодних ознак інтоксикації. Тварини дослідних груп, незалежно від дози досліджуваного засобу, впродовж цього періоду досліду були активними, їх рефлекторна активність і збудливість нічим не відрізнялася від тварин, яким на підготовлене місце аплікації наносили воду (К). При цьому необхідно відзначити, що тварини 2-ої і 3-ої дослідних груп ($Д_2$ і $Д_3$) були дещо пригнічені, корм поїдали не апетитно. Це, очевидно, позначилось і на масі тіла щурів. Так, вона на 29-у добу досліду була, порівняно з контролем, на 12,1 ($P < 0,05$) і 13,3 % ($P < 0,05$) меншою.

За візуальною макроскопічною оцінкою внутрішніх органів у тварин контрольної і дослідних груп якихось відхилень не відзначено. Зовнішній вигляд, величина і колір печінки, селезінки, серця, легень і нирок у тварин всіх груп були подібними. За ваговими коефіцієнтами, або співвідношенням маси окремих органів до маси тіла тварин було встановлено, що у щурів І-ої групи ($Д_1$), на тлі дії препарату в мінімальній досліджуваній дозі (0,6 мл/кг м.т), цей показник стосовно селезінки і нирок був, порівняно з контролем, вищим на 7,3 і 4,2 % (табл. 1).

У тварин ІІ-ої дослідної групи (3 мл/кг м.т.) – вагові коефіцієнти маси печінки, серця і нирок зростали на 14,4 ($P < 0,05$), 18,0 ($P < 0,05$) і 26,4 % ($P < 0,001$), відповідно. На цьому тлі аналогічний показник селезінки мав тенденцію до зниження, порівняно з контролем, на 5,0 %.

У тварин ІІІ-ої дослідної групи ($Д_3$) довготривале нашкірне застосування Меланіявету в найвищій досліджуваній дозі (6 мл/кг м.т.) сприяло зростанню вагового коефіцієнту маси печінки на 14,7, селезінки на 8,7, серця на 18,2 і нирок на 22,6 %.

Зростання вагових коефіцієнтів маси досліджуваних внутрішніх органів у тварин ІІ-ої і ІІІ-ої дослідних груп слід, очевидно, розглядати як результат нерівномірної зміни, в процесі росту, маси тіла тварин і окремих органів. За відсутності у тварин цих 2-х груп належного апетиту маса їх тіла зростала повільніше, ніж морфологічно і функціонально змінювались внутрішні органи.

Вважається, що у процесі зміни гомеостазу, на тлі можливої дії токсикантів, найреактивнішою є система крові. Нами вивчено вплив різних доз вушних крапель “Меланіявету”, за тривалого нашкірного їх нанесення, на морфологічний склад крові щурів дослідних груп (табл. 2).

За результатами дослідження встановлено, що застосування препарату “Меланіявет” у тварин дослідної групи І ($Д_1$) викликало зростання в їх крові вмісту гемоглобіну на 5,4% і кількості еритроцитів на 6,9 %. Вищими, порівняно з контролем, були у щурів цієї групи і величина гематокриту та кількість тромбоцитів (на 5,2 і 13,4 % відповідно). Суттєвих відмінностей в індексах червоної крові (MCHC, MCP і MCV) не відзначено. За оцінкою лейкограми характерним було зростання гранулоцитів на 4,8 %, на тлі тенденції до зниження відсотка лімфоцитів і моноцитів.

Таблиця 1

Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 29-у добу досліду (M ± m, n = 5)

Внутрішні органи	Групи тварин			
	Контроль	1 група Д1	2 група Д2	3 група Д3
Печінка	28,5 ± 1,12	28,0 ± 2,21	32,6 ± 1,13*	32,7 ± 1,48
Селезінка	2,19 ± 0,07	2,35 ± 0,32	2,08 ± 0,19	2,38 ± 0,52
Серце	4,22 ± 0,27	4,27 ± 0,29	4,98 ± 0,097*	4,99 ± 0,11
Легені	7,84 ± 0,89	8,81 ± 1,99	11,8 ± 1,56	9,77 ± 1,74
Нирка права	4,02 ± 0,06	4,48 ± 0,19	5,08 ± 0,19***	5,58 ± 0,39**
Нирка ліва	4,34 ± 0,15	4,23 ± 0,19	5,07 ± 0,19*	5,21 ± 0,18**
Маса тіла, г	208,0 ± 7,18	207,0 ± 9,82	183,0 ± 3,39*	180,3 ± 5,57*

Примітка: * – P < 0,05,** – P < 0,01,*** – P < 0,001

Таблиця 2

Морфологічні показники крові білих щурів на 28-у добу досліду (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	1 група Д1	2 група Д2	3 група Д3
Гемоглобін, г/л	163,6 ± 4,76	172,4 ± 5,50	155,6 ± 1,50	157,4 ± 1,63
Еритроцити, 10^{12}/л	7,28 ± 0,26	7,78 ± 0,36	6,86 ± 0,13	6,89 ± 0,06
Лейкоцити, 10^9/л	12,3 ± 1,31	10,7 ± 2,41	9,48 ± 1,12	8,86 ± 0,87
Гематокрит, %	40,6 ± 0,84	42,7 ± 1,26	38,9 ± 0,35	39,5 ± 0,37
МСНС, г/дл	39,9 ± 0,72	40,4 ± 0,36	39,9 ± 0,23	39,9 ± 0,35
МСН, пг	22,5 ± 0,45	22,2 ± 0,52	22,7 ± 0,55	22,9 ± 0,24
MCV, мкм^3	55,9 ± 1,09	55,04 ± 1,18	56,9 ± 1,34	57,3 ± 0,66
Тромбоцити 10^9/л	363,8 ± 56,7	412,4 ± 84,7	374,8 ± 53,1	380,8 ± 93,4
Лімфоцити, %	48,02 ± 5,19	46,7 ± 5,98	32,4 ± 6,52	36,4 ± 3,61
Моноцити, %	6,36 ± 0,44	5,50 ± 0,59	5,50 ± 0,59	5,62 ± 0,29
Гранулоцити, %	45,6 ± 5,54	47,8 ± 6,23	62,1 ± 7,06	57,9 ± 3,86

Примітка: * – P < 0,05,** – P < 0,01

Зростання дози досліджуваного препарату до 3 і 6 мл/кг м.т. (II і III-я дослідні групи) мало в оцінці гематологічних показників дещо відмінну від тварин І-ої дослідної групи динаміку. Так, відзначено, що у щурів ІІ-ої групи концентрація гемоглобіну в крові, порівняно з контролем, була вже на 4,9 % меншою, як і кількість еритроцитів – на 5,8%. На тлі зростання на 3,02 % числа тромбоцитів величина гематокриту зменшувалась на 4,2 %.

На тлі зниження в крові щурів лейкоцитів на 22,9 % в їх крові зростав, порівняно з контролем, відсоток гранулоцитів (на 36,2 %), а кількість моноцитів і лімфоцитів зменшувалася на 13,5 і 32,5 %, відповідно.

За аналогією зменшувався і вміст гемоглобіну та кількість еритроцитів і лейкоцитів, порівняно з контролем, у крові тварин ІІІ-ої дослідної групи (на 3,8, 5,4 і 27,9 %, відповідно). Кількість тромбоцитів перевищувала аналогічний показник щурів контрольної групи на 10,5 %. Тенденція до зниження в крові моноцитів і лімфоцитів була характерною і для тварин цієї дослідної групи, хоч у цифровому вимірі, порівняно з ІІ-ою дослідною, була менш виражена.

Отже, на тлі довготривалого нашкірного нанесення досліджуваного засобу в щурів дослідних груп відзначено окремі відхилення гематологічних показників. При цьому, не можна виключати, що в динаміці таких змін можуть лежати як вплив окремих складників, що входять до рецептури цього багатокомпонентного засобу так і препарату в цілому.

Організм тварини по-різному реагує на тривале поступлення в їх організм чужорідних речовин. При цьому, вважається, що першою такою реакцією є адаптивно-пристосувальна, яка через механізми центральної і гуморальної регуляції забезпечує відповідну стабільність гомеостазу тварин.

Функціональний стан окремих органів і систем організму є особливо важливим в забезпеченні його гомеостазу. За поступлення в організм чужорідних речовин відбувається ряд структурно-метаболічних змін, які можуть впливати на ріст і розвиток організму в цілому, і на роботу окремих органів і систем, зокрема. Так, нами за оцінкою біохімічних показників сироватки крові в щурів встановлено, що наявна певна динаміка їх змін є залежною від дози препарату за тривалого нашкірного його нанесення (табл. 3).

При цьому було з'ясовано, що застосування "Меланіявету", навіть в дозі 0,6 мл/кг м.т. (І-а група), вже сприяло незначному зниженню функціонального стану печінки. Так, в сироватці крові щурів цієї дослідної групи на 10,1 % тенденційно знижувалась концентрація сечовини та активність лактатдегідрогенази (ЛДГ). Стосовно рівня креатиніну, то його концентрація в крові щурів зростала на 14,1%, а активність АсАТ і ЛФ, відповідно, на 10,6 і 8,1 % була вищою ніж у тварин групи контролю.

Таблиця 3
Біохімічні показники крові білих щурів на 28-у добу (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	I група $Д_1$	II група $Д_2$	III група $Д_3$
Загальний протеїн, г/л	72,6 ± 1,03	72,4 ± 1,27	71,3 ± 2,37	59,4 ± 13,3
Альбумін, г/л	30,5 ± 1,47	32,02 ± 0,67	31,5 ± 0,62	32,9 ± 0,94
Сечовина, ммоль/л	6,7 ± 0,45	6,02 ± 0,16	8,58 ± 0,17**	8,32 ± 0,46*
Креатинін, мкмоль/л	53,5 ± 3,91	61,02 ± 4,08	68,9 ± 7,11	58,1 ± 4,38
АсАТ, Од/л	153,1 ± 5,03	169,4 ± 12,2	209,5 ± 12,3**	260,7 ± 22,7**
АлАТ, Од/л	62,5 ± 4,85	62,7 ± 2,45	109,3 ± 10,5**	164,8 ± 22,3**
ЛФ, Од/л	153,9 ± 9,37	166,3 ± 15,6	234,4 ± 11,5***	235,3 ± 26,8*
ЛДГ, Од/л	1930,6 ± 166,4	1743,4 ± 134,8	2202,2 ± 204,3	1983,8 ± 99,7

Примітка: * – P < 0,05,** – P < 0,01,*** – P < 0,001

Як результат пострезорбтивної дії досліджуваного засобу характерною була динаміка змін окремих біохімічних показників у тварин II-ої дослідної групи. Як, і в попередній групі, вміст протеїну загального в сироватці крові щурів був подібним до аналогічного в контролі. Однак, у тварин цієї групи відзначено вірогідне зростання в крові концентрації сечовини (на 28,1 %, P < 0,01) і креатиніну (на 28,8 %). Активність ЛДГ теж була вищою порівняно з контролем. При цьому відзначаємо вірогідне підвищення активності АсАТ на 70,3 % (P < 0,01), АлАТ на 74,9 % (P < 0,01) та ЛФ – на 52,3 % (P < 0,001).

На зниження функціонального стану печінки і особливо її протеїнсинтезувальної функції вказує на зниження у крові щурів III-ої дослідної групи вмісту протеїну загального (на 18,2 %), за підвищеної концентрації сечовини на 24,2 % (P < 0,05) і креатиніну на 8,6 %. Стосовно активності ензимів: відзначено їх суттєве зростання порівняно з контролем. Активність АлАТ була у понад 2,5 рази вищою, АсАТ – на 70,3 % (P < 0,01) і ЛФ – на 52,9 % (P < 0,05).

Отже, підсумовуючи можна зробити висновок, що досліджуваний багатокомпонентний засіб через свою активну пострезорбтивну дію піддавався всмоктуванню з ділянки аплікації та системно, впродовж всього періоду досліду, впливав на роботу окремих систем і органів.

Встановлено, що довготривале нанесення досліджуваного засобу на шкіру, особливо в дозах у 5 і 10 раз більших за оптимальну, викликало функціональні і морфологічні зміни з боку печінки. Підтвердженням цьому було зниження в сироватці крові загального протеїну, висока трансферазна активність ензимів та більша, порівняно з аналогічним показником в крові щурів контрольної групи, концентрація сечовини і креатиніну.

В оцінці хронічної токсичності досліджуваного засобу важливою є відновлюваність показників функціонального стану тварин за припинення поступлення препарату в їх організм. На табл. 5 подано результати гематологічних показників тварин контрольної і дослідних $Д_1$, $Д_2$ і $Д_3$ груп на 42-добу або через 14 діб після повного припинення нанесення “Меланіявету” на шкіру тварин.

Як результат було з’ясовано, що в організмі тварин всіх дослідних груп, в цей період досліду, морфологічні показники крові суттєво не відрізнялися, хоч і були ще дещо відмінними від аналогічних в контролі.

Подібна тенденція була і за оцінки біохімічних показників крові (табл. 5).

Таблиця 4
Гематологічні показники у щурів на 42-у добу, або через 14 діб після припинення нашкірного нанесення препарату “Меланілвет” (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	1 група	2 група	3 група
Гемоглобін, г/л	174,0 ± 3,16	172,8 ± 5,12	168,4 ± 3,06	166,4 ± 5,14
Еритроцити, 10^{12}/л	7,10 ± 0,40	7,60 ± 0,22	7,0 ± 0,34	7,44 ± 5,14
Лейкоцити, 10^9/л	11,6 ± 0,92	10,6 ± 1,14	11,2 ± 1,42	10,8 ± 1,08
Гематокрит, %	39,6 ± 1,14	40,4 ± 1,60	40,6 ± 1,52	39,2 ± 1,44
МСНС, г/дл	43,9 ± 0,88	44,1 ± 1,02	41,5 ± 0,90	42,4 ± 0,98
МСН, пг	24,5 ± 0,65	22,7 ± 0,32	24,1 ± 0,48	22,4 ± 0,60
MCV, мкм^3	55,7 ± 0,94	53,2 ± 1,40	58,0 ± 1,12	52,7 ± 1,24
Тромбоцити 10^9/л	388,4 ± 40,4	370,6 ± 50,2	390,2 ± 70,4	410,6 ± 44,4
Лімфоцити, %	48,2 ± 4,16	46,7 ± 5,08	45,2 ± 6,02	44,4 ± 4,06
Моноцити, %	5,82 ± 0,22	6,06 ± 0,40	5,50 ± 0,40	5,60 ± 0,34
Гранулоцити, %	46,8 ± 4,12	47,8 ± 4,0	48,2 ± 3,22	47,6 ± 5,14

Примітка: * – P < 0,05,** – P < 0,01

Таблиця 5
Біохімічні показники сироватки крові щурів на 42-у добу (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	I група	II група	III група
Загальний протеїн, г/л	70,4 ± 0,88	71,08 ± 1,06	69,6 ± 1,12	66,8 ± 0,88
Сечовина, ммоль/л	6,90 ± 0,55	6,60 ± 0,38	6,70 ± 0,60	7,28 ± 0,48
Креатинін, мкмоль/л	55,4 ± 2,12	60,2 ± 4,04	57,4 ± 2,88	57,0 ± 3,66
АсАТ, Од/л	150,2 ± 6,18	160,4 ± 2,88	180,4 ± 4,66*	212,4 ± 8,82*
АлАТ, Од/л	64,3 ± 6,18	65,2 ± 4,46	80,2 ± 6,60*	102,2 ± 4,88**
ЛФ, Од/л	155,8 ± 7,50	166,4 ± 6,84	170,6 ± 5,50	180,4 ± 6,0
ЛДГ, Од/л	1900,6 ± 60,4	1850,4 ± 90,6	1940,4 ± 102,4	1980,6 ± 44,6

Встановлено, що вміст загального протеїну в сироватці крові щурів груп $Д_2$ і $Д_3$ поступово збільшувався а концентрація сечовини і креатиніну була подібною до показника тварин контрольної групи. Однак, важливо відзначити, що і на цей період, тобто через 14 діб після припинення застосування досліджуваного препарату, активність АсАт і АлАТ була ще доволі високою (на 18,5 % і 38,0 % менша ніж на 28-у добу досліду але вірогідно вища за показник тварин контрольної групи на 41,4 і 58,9 %).

Висновки

1. За умови одноразового внутрішньошлункового введення “Меланіявету” в дозі 5000 мг/кг м.т. загибель тварин не наступала за відсутності клінічного прояву ознак інтоксикації. Отже, за DL_{50} “Меланіявет” є препаратом IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

2. Одноразове нашкірне застосування багатокомпонентного засобу “Меланіявет” (вушні краплі) в дозі 2000 мг/кг м.т. загибелі тварин не викликає. Пригнічення загального стану у тварин, на тлі дії препарату, як і незначна гіперемія на місці його нанесення мали короткотерміновий і відновлювальний характер. За класифікацією УГС – препарат 5 категорії, токсичності.

3. Тривале нашкірне застосування лабораторним щурам препарату “Меланіявет” у терапевтичній дозі не викликало вірогідних змін в динаміці показників, що характеризують морфологічний і біохімічний склад крові.

4. Застосування досліджуваного засобу в 10-ти кратній, по відношенню до терапевтичної, дозі викликало зростання вагового коефіцієнту маси печінки, серця і нирок. У сироватці крові тварин групи $Д_3$ зростає активність АсАт, АлАТ, ЛФ та концентрація сечовини і креатиніну а кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст гемоглобіну в крові тенденційно знижуються.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Chemerovska, I., & Rublenko, I. (2023). Monitoring of microflora in case of infectious pathology in dogs and cats. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 3–15. DOI: 10.32718/nvlvet11201

Datsiuk, D. L., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., Chariv, I. I., Vasiv, R. O., Martynyshyn, V. P. (2024). Otitis externa in dogs (prevalence, etiology, clinical course, and treatment regimens. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary scientific, 26(114), 62–69. DOI: 10.32718/nvlvet11410.

Harmonised Integrated Hazard Classification for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals in November 1998, Part 2. P.11.

Iovenko, A., & Koval, G. (2019). Monitoring of contagious skin diseases of dogs and cats in Odessa. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 21(93), 160–163. DOI: 10.32718/nvlvet9328.

Iovenko, A., Yurchenko, M., & Koval, H. (2022). The spread of dogs’ otitis in Odesa city. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 24(107), 40–43. DOI: 10.32718/nvlvet10707.

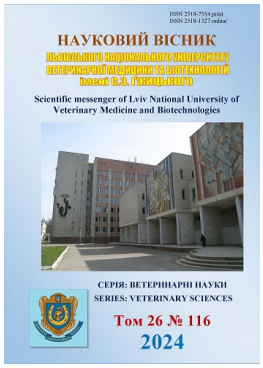
Kulida, M. A. (2006). Zachvoriuvanna vukh u sobak. Naukovyi visnyk LNAVM, 2, 94–98 (in Ukrainian).

Nuttall, T., & Cole, L. K. (2007). Evidence based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for treatment of Pseudomonas otitis in dogs. Vet. Dermatol., 18(2), 69–77. DOI: 10.1111 j.1365-3164. 2007. 00575.x.

Parchenko, V., Datsiuk, D., Hunchak, V., & Martynyshyn, V. (2024) Quantitative determination of the components of the mixture-ear drops “Melavet” by the method of high-performance liquid chromatography. Scientific Messenger LNAVM Series: Veterinary scientific, 26(113), 150–155. DOI: 10.32718/nvlvet11323.

Yevropeiska konventsiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuietsia dlia doslidnykh ta inshykh tsilei. Strasburh, 18 bereznia. 1986 r. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (in Ukrainian).

ICH TOPIC S6 (R_1). Document “Preclical Safety Evalution of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Note for Cuidance on Preclinical Safety Evalution of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals”.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11613
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616, 99:639.3

Aspects of morphofunctional relationships in the “parasite–host” system in carp phylometroidosis

V. Bozhyk✉, R. Tafiichuk, I. Kychun, D. Hufriy

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 18.09.2024
Received in revised form 16.10.2024
Accepted 17.10.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-585-45-14
E-mail: vbr.bozyk@gmail.com

Bozhyk, V., Tafiichuk, R., Kychun, I., & Hufriy, D. (2024). Aspects of morphofunctional relationships in the “parasite–host” system in carp phylometroidosis. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 90–95. doi: 10.32718/nvlvet11613

The patterns of development and morphofunctional relationships in carp phylometroidosis are highlighted using histomorphological analysis. The material for the research was one-year-old, one-year-old, and two-year-old carp (Cyprinus carpio L.), infested with the nematode Philometroides lusiana (Vismanis, 1966), from fish farms in the Western region. The fish were selected during the growing season. From intensively affected carp in the period from May to October, such organs as the intestine, kidneys, hepatopancreas, spleen, gills, brain, skin together with muscle tissue, and swim bladder were selected. To clarify individual aspects of the morphofunctional relationships of phylometroidosis with intermediate and final hosts in the parasite-host system, material obtained from spontaneously and experimentally infected carp, which were kept in pools and baths, was used. For microscopic studies, a Jenamed-2 microscope (Karl Zells Jenna) was used. Photography was done using a microphoto attachment MFN 11 and a digital camera. Parasitism in the skin of carp by sexually mature females of phylometroides leads to intrahelminthic adhesiveness, which is aimed at intensive nutrition of the uterus at the expense of carp tissues and other tissues of the parasite itself to ensure the nutrition of eggs and larvae at the early stages of their development. This phenomenon is accompanied by inflammatory processes in the skin and increased metabolic processes in the carp's body. Male helminths, parasitizing in the swim bladder, do not significantly affect the state of the carp body. After being released and migrating into the intestinal wall of carp, phylometroide larvae destroy the surrounding tissues due to their high level of metabolism, and these nutrients are used to ensure their movement, nutrition, growth, and development. The pathogenic effect of larvae on the host organism depends on the intensity of invasion, migration routes, and damage to organs and tissues. In the end, damage from migrating larvae is local in nature, tissues and organs generally maintain satisfactory conditions for their functioning.

Key words: *carp phylometroidosis, pathogenesis, morphofunctional relationships, parasite-host system, morphohistological studies.*

Аспекти морфофункціональних взаємовідносин в системі “паразит–хазяїн” за філометроїдозу коропа

В. Й. Божик✉, Р. І. Тафійчук, І. В. Кичун, Д. Ф. Гуфрій

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Висвітлено закономірності розвитку та морфофункціональні взаємовідносини за філометроїдозу коропа з допомогою гістоморфологічного аналізу. Матеріалом для досліджень служили цьоголітки, річняки і дволітки лускатого коропа (Cyprinus carpio L.), інвазовані нематодами Philometroides lusiana (Vismanis, 1966), з рибних господарств Західного регіону. Відбір риби проводили протягом вегетаційного періоду вирощування. У інтенсивно поражених коропів в період часу з травня по жовтень відбирали такі органи, як кишечник, нирки, гепатопанкреас, селезінка, зябри, головний мозок, шкіру разом з м’язовою тканиною, плавальний міхур. Для з’ясування окремих аспектів морфофункціональних взаємовідношень філометр з проміжними і кінцевими господарями в сис-

темі паразит–хазяїн використовували матеріал, отриманий від спонтанно та експериментально заражених коропів, яких утримували у басейнах та ваннах. Для мікроскопічних досліджень використовували мікроскоп Jenamed-2 (Karl Zells Jenna). Фотографування за допомогою мікрофотонасадки МФН 11 та цифрової камери. Паразитування у шкірі коропа статевозрілих самок філометроїдесів призводить до внутрішньогельмінтної адгезивності, яка спрямована на інтенсивне харчування матки за рахунок тканин коропа та інших тканин самого паразита для забезпечення живлення яєць і личинок на ранніх стадіях їхнього розвитку. Це явище супроводжується запальними процесами у шкірі та підсиленням дії метаболічних процесів в організмі коропа. Самці гельмінтів, паразитуючи у плавальному міхурі, суттєво не впливають на стан організму коропа. Личинки філометр після звільнення і міграції в кишечну стінку коропа за рахунок високого рівня метаболізму руйнують навколишні тканини, а ці нутрієнти використовують для забезпечення свого пересування, живлення, росту і розвитку. Патогенна дія личинок на організм хазяїна залежить від інтенсивності інвазії, шляхів міграції та пошкоджень органів і тканин. В кінцевому результаті пошкодження від мігруючих личинок носять локальний характер, тканини і органи загалом зберігають задовільні умови свого функціонування.

Ключові слова: *філометроїдоз коропа, патогенез, морфофункціональні взаємовідносини, система паразит–хазяїн, морфогістологічні дослідження.*

Вступ

Гельмінтозне захворювання, збудником якого є нематода *Philometroides lusiana* (Ciprinis), вперше виявлена та описана К. О. Вісманісом. Надалі вивчення даного гельмінтозу займались ряд авторів Г. В. Васильков (1973,1983), К. В. Секретарюк (1986) (Secretariuk, 1986; Berezovskyi & Yarmoshenko, 2022).

Статевозріла нематода рожево-червоного кольору, довжиною до 115 мм та шириною 0,8–1,0 мм. Зовні покрита ніжною кутикулою з сосочками. Головний кінець конусовидної форми, ротовий отвір тригранної форми переходить в ротову капсулу, короткий стравохід і кишечник. Порожнина самки заповнена мішковидною маткою з овальними яйцями. Самки живородні. Молоді нестатевозрілі самки виявляються в порожнині тіла та стінці плавального міхура. Самці значно менші за самок, довжиною близько 5,5 мм, локалізуються в порожнині тіла та м'язовому шарі плавального міхура риб (Moravec & Cervinka, 2005).

Життєвий цикл розвитку філометроїдозу в умовах Західних областей України – один рік, який охоплює період з травня по червень наступного року. У весняний період з підвищенням температури води до 13–16 ºС у статевих органах нематоди формуються личинки. Зрілі самки з-під лускової кишеньки вип'ячують задню частину тіла і завдяки різниці осмотичного тиску тіло їх руйнується і у воду виділяється понад 200 тисяч рухливих личинок. Подальший розвиток личинок філометр відбувається в тілі веслоногих рачків-циклопів, де вони два рази линяють і на 8–10 добу стають інвазійними. Коропи заражаються при поїданні циклопів, інвазованих личинками філометроїд. З кишечника риби пронизуючи його стінку, личинки потрапляють в порожнину тіла, надалі в гепатопанкреас, нирки. Там через 13–15 днів линяють та проникають у плавальний міхур, через 35–40 днів з личинок формуються самці та самки. З плавального міхура запліднені самки мігрують в лускові кишеньки і там досягають статевої зрілості. Рухливість личинок у самках філометр спостерігається з появою тепла, з квітня по травень, а зараження риби відбувається в травні-червні. Строк життя гельмінта в організмі риб з моменту зараження і до виділення самками личинок 11–12 місяців (Rud & Kutsokon, 2015; Berezovskyi & Yarmoshenko, 2022).

В умовах України філометроїдоз широко поширене захворювання коропа, сазана та його гібридів, всіх вікових груп, але особливо у дво- та трирічних лускатих коропів. У старших вікових груп екстенсивність інвазії буває високою з низькою інтенсивністю інвазії, що пояснюється віковим імунітетом. Захворювання реєструється в багатьох рибних господарствах у травні–червні. Мальки заражаються з 7–8-денного віку, з моменту переходу на харчування зоопланктоном. Інтенсивно заражені мальки гинуть в 2–3-тижневому віці. Екстенсивність та інтенсивність інвазії наростає з весняно-літнього періоду, досягаючи максимуму в кінці літа. Заражені риби залишаються інвазійними до весни наступного року. Смертність риб старших вікових груп від філометроїдозу не реєструється, але вони сильно виснажені

Перебіг захворювання залежить від стадії розвитку та інтенсивності інвазії, загального фізіологічного стану організму та віку риби. В перебігу хвороби реєструється гостра форма у личинок і мальків у весняно-літній період. Личинки нематод мігрують в організмі риб, порушуючи функцію кишечнику, печінки, селезінки, головного мозку і плавального міхура, що проявляється порушенням координації рухів, інколи смертністю інвазованих мальків (Avdieieva & Yevdokymova, 2004; Petrov, 2011).

Хронічна форма розвивається з моменту переходу запліднених самок з плавального міхура під луску і продовжується до виплоду рухливих личинок і природної смертності самок філометр. При проникненні нематод в лускові кишеньки навколо голови на боках і черевці риб, інколи на зяберних кришках, утворюються горбики, невеликі припухлості та почервонілі ділянки, луска матова, зкуйовджена. Під лусками, де локалізуються самки нематод, з'являється мозаїчний рисунок. В одній лусковій кишенці можна виявити від 1 до 3 і більше гельмінтів. Самки філометр здатні руйнувати тканини риб та стінки лускових кишеньок, де поселяються грибки і патогенна мікрофлора (Stybel et al., 2016).

Патогенна дія філометр на організм риб складається з механічного пошкодження кишечнику, токсичної дії продуктів життєдіяльності нематод та поглинання паразитами поживних речовин з організму риби. Особливо значний вплив мають личинки в період міграції в кишечник риби-хазяїна, що супроводжується значними морфологічними змінами останніх, створенням другого слизового шару з деформованих зруйнованих структур, зменшенням просвіту кишечнику (Stybel et al., 2016; Kostash et al., 2020).

Встановлено (Secretariuk, 1986), що самки, паразитуючи в сполучній тканині шкіри, харчуються жиро-

вою клітковиною і кров'ю, захворювання супроводжується змінами показників крові, руйнуванням кровоносних капілярів. У плавальному міхурі реєструється гіперемія, запальний набряк, проліферація фібробластів, руйнування рихлої сполучної тканини та значна інфільтрація її лейкоцитами.

В період дозрівання самок філометр і виходу личинок у воду лускові кишеньки припухають, а далі руйнуються, утворюючи крововиливи, краснухоподібні виразки. В крові інвазованих риб зростає кількість лейкоцитів, особливо нейтрофілів та моноцитів, реакція РОЕ. Одночасно знижується вміст еритроцитів і гемоглобіну (Secretariuk, 1986).

При інтенсивній інвазії порушується обмін речовин, вгодованість риб знижується на 21 %, вміст жиру на 41 %, сухої речовини на 18,3 %, білків на 39 %, реєструється жирова інфільтрація печінки і руйнування м'язових білків (Secretariuk, 1986).

Збільшення виробництва продукції рибництва часто пов'язане з питаннями ефективного ведення рибогосподарської діяльності шляхом профілактичних і лікувальних заходів поширених гельмінтозів, які завдають значних економічних збитків ставовому рибництву. Особливо небезпечним є філометроїдоз коропа, економічні збитки від якого пов'язані з втратою продуктивності, зниженням якості переважно рибопосадкового матеріалу, смертністю, зростанням розходів кормів і витрат на карантинні й оздоровчі заходи господарствами (Kostash et al., 2020; Bogach & Panikar, 2023).

Тому широке поширення філометроідозу сприяло значній кількості досліджень щодо систематики, екології збудника, епізоотології, патогенезу, розробки заходів профілактики і боротьби з ними (Avdeeva & Evdokimova, 2004; Moravec & Cervinka, 2005; Moravec et al., 2006; Tafiichuk & Yuskiv, 2010).

В літературі дуже мало наукових даних щодо поширення, патогенезу, морфологічної структури і морфофункціональних взаємовідносин в системі паразит–хазяїн при філометроїдозі коропа (Secretariuk, 1986). На необхідність наукових досліджень при даному гельмінтозі вказували (Secretariuk, 1986) та інші.

Мета дослідження

Мета і завдання досліджень полягали у вивченні закономірностей розвитку морфофункціональних взаємовідносин при філометроїдозі коропа за допомогою гістоморфологічного аналізу:

- вивчити особливості епізоотології і біології філометроїдозу в господарствах Західного регіону України;
- дослідити гістоструктуру покривів статевозрілих філометр їх личинок, а також ділянки локалізації в процесі розвитку;
- вивчити морфогістологічні показники ділянок безпосереднього контакту в системі паразит–хазяїн при філометроїдозі коропа;

На основі проведених робіт зробити висновки про характер морфофункціональних взаємовідношень при філометроїдозі коропа.

Матеріал і методи досліджень

Матеріалом для досліджень служили цьоголітки, річняки і дволітки лускатого коропа (*Cyprinus carpio L.*), інвазовані нематодами *Philometroides lusiana* (Vismanis, 1966), з рибних господарств Західного регіону. Відбір риби проводили протягом вегетаційного періоду вирощування, піддавали її повному паразитологічному дослідженню за О.П. Маркевич (1950). Крім того, для з'ясування окремих аспектів морфофункціональних взаємовідношень філометр з проміжними і кінцевими господарями в системі паразит–хазяїн використовували матеріал, отриманий від спонтанно та експериментально заражених коропів, яких утримували у басейнах та ваннах.

У інтенсивно поражених коропів в період часу з травня по жовтень відбирали такі органи, як кишечник, нирки, гепатопанкреас, селезінка, зябри, головний мозок, шкіру разом з м'язовою тканиною, плавальний міхур. Фіксацію матеріалу проводили 10 % формаліном, розчином Карнуа і 80 % холодним спиртом. При роботі з кишечником фіксуючу суміш вводили в його просвіт для швидкої, надійної і рівномірної фіксації всієї структури, не допускаючи деформації його стінок. При взятті шкіри вирізались шматочки м'язової тканини разом з нематодами.

Після фіксації, тканини органи та паразитів заливали в парафін і при допомозі мікротома виготовляли гістозрізи товщиною 8–12 мкм. Зрізи монтували на предметні скельця, після підсушування використовували для проведення морфологічних і гістохімічних реакцій. У зрізах, які фіксувались в розчині Карнуа, визначали: нуклеїнові кислоти, у зрізах, які фіксували в 80 % спирті, визначали активність кислої та лужної фосфатаз за Гоморі. Для вивчення загальної мікроморфології препарати фарбувались гематоксиліном Ерліха з дофарбуванням еозином, а також пікрофуксином – за Ван–Гізоном. Для з'ясування морфофункціональних взаємовідносин в системі паразит–хазяїн використовувались морфогістологічні дослідження, які дозволили нам синхронно виявляти хімічні компоненти в структурах гельмінтів та риби, а також вловити тонкі моменти взаємовідносин та впливу паразита на організм хазяїна. Для мікроскопічних досліджень використовували мікроскоп Jenamed-2 (Karl Zells Jenna). Фотографування за допомогою мікрофотонасадки МФН 11 та цифрової камери.

Результати

Нами в умовах ставових господарств, а далі басейнів та лотків вивчались взаємовідносини в системі паразит–хазяїн при філометроїдозі коропа. Проведено аналіз складного циклу розвитку філометроїдозу та міграцію личинок в організмі дефінітивних хазяїв – риби, а також розвиток самців у плавальному міхурі та паразитування самок у шкірі риб. Простежено складний ланцюг взаємовідносин між паразитом і організмом хазяїна в період паразитування статевозрілих самок філометр у шкірі коропа (рис. 1).



Рис. 1. Статевозрілі самки філометр у шкірі коропа

Встановлено, що статевозрілі самки зовні покриті шкірно-м'язовим мішком, до складу якого входить багатошарова кутикула, гіподерма і м'язові волокна. В центральній частині нематоди проглядається досить добре розвинена харчотравна трубка та матка, яка переважно заповнена яйцями.

При дослідженні ділянок безпосереднього контакту кутикули статевозрілих нематод зі сполучною тканиною шкіри коропа виявляли тісні обширні контакти (адгезію) тіла самки з м'язовими тканинами, що забезпечує кращі умови для харчування за рахунок тканин хазяїна. На більшості препаратів спостерігали руйнування структурних компонентів тканин хазяїна і появу макрофагів, які поглинають загиблі клітини та інші структури.

У багатьох випадках в гістозрізах з таких ділянок виявляли місця міграції паразита в товщі шкіри у вигляді окремих щілин та фрагментів паразитів. В деяких ділянках спостерігались тісні прилягання кутикули нематоди до тканин шкіри коропа. В окремих ділянках адгезії кутикули паразита зі сполучною тканиною шкіри хазяїна стінка матки також вступала в тісний контакт з тканинами шкірно-м'язового мішка. На окремих гістозрізах при наявності харчотравної трубки її стінки тісно прилягали, а надалі вступали в контакт з тканинами шкірно-м'язового мішка.

В окремих випадках спостерігали тісний контакт тканин шкіри хазяїна зі стінкою матки, у просвіті якої проглядались яйця. В шкірі і м'язовій тканині виявляються також типові для міграції личинок пошкодження у вигляді ходів в тканинах.

Цікавими є морфофункціональні показники органів коропа при філометроїдозі в період міграції личинок, де починається складний ланцюг взаємовідносин, і на першому етапі є кишечник. В гістозрізах з кишечнику виявляли до 4–5 личинок, які занурювались у стінку, пронизуючи всі шари у процесі виходу в черевну порожнину коропа, а також порожнини і отвори різної форми та величини, які являють собою місця проходження личинок (рис. 2). Також виявлені личинки у просвіті кровоносних судин селезінки і м'язів, що вказує на міграції личинок кровоносним шляхом.

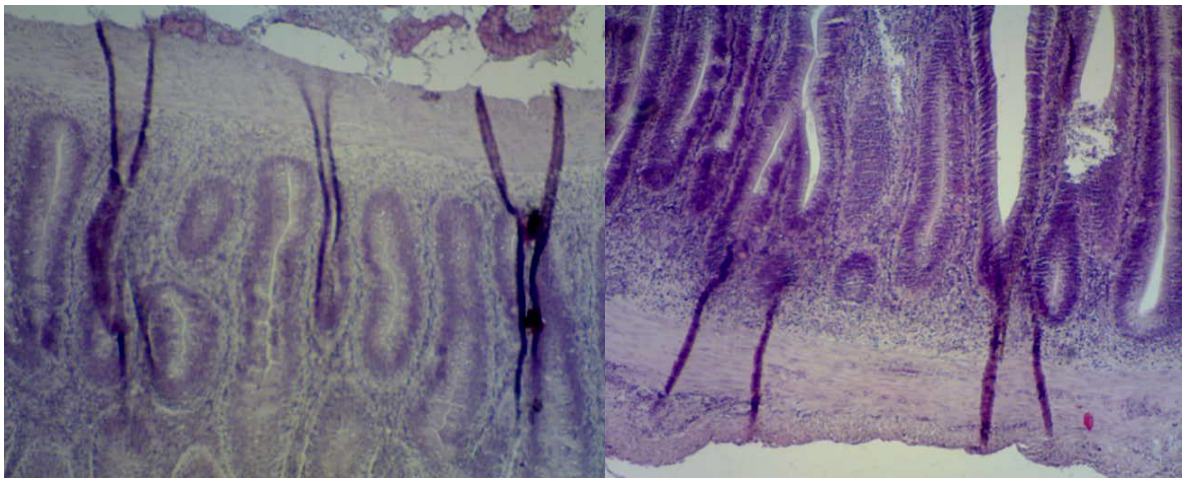


Рис. 2. Міграція личинок філометр через стінку кишечнику

Проникнення личинок паразита у слизову кишечнику коропа супроводжувались руйнуванням крипт, утворенням слизових нашарувань з деформованих і зруйнованих структур, зменшенням просвіту кишечнику. Це дає нам змогу робити висновки про високий рівень обмінних процесів в організмі личинок паразита у процесі міграції в організмі хазяїна.

Хоча таке явище пов'язано з процесами метаморфозу і росту. Але за результатами досліджень встановлено, що при філометроїдозі в період міграції личинок більшість органів коропа функціонує нормально.

Явище пластичності при філометроїдозі пояснюється тонкостінною будовою матки, інтенсивним розвитком яєць та живленням молодих личинок на завершальних стадіях перед виходом їх у зовнішнє середовище. На процеси інтенсивного живлення вказує більш виражене забарвлення стінок матки та яєць у ній, а також місця адгезії кутикули філометри зі сполучною тканиною шкіри коропа.

Статевозрілі самці гельмінта паразитують у плавальному міхурі**.** При цьому порушується його структура і функції, хоча загальний негативний вплив паразита на організм хазяїна виражений дещо слабше, тому що паразити живуть тут недовгий період часу та закінчують свій життєвий цикл розвитку. Про перебування філометри в стінці плавального міхура свідчать головним чином порожнини, які збереглися, кількість і розміри яких коливаються в значних межах і залежать від інтенсивності інвазії коропа.

Таким чином, перебування статевозрілих самців філометр у плавальному міхурі порушує його структуру і функцію. Хоча загальний шкідливий вплив паразита на організм хазяїна досить чітко виражений.

Обговорення

Основним поняттям морфофункціональних взаємовідносин у системі паразит–хазяїн при філометроїдозі коропа є паразитування в шкірі статевозрілих самок гельмінта, які забезпечують повноцінність біологічного циклу розвитку даного виду нематод.

В лускових кишеньках і тканинах шкіри коропа локалізуються самки філометроїдесів, що забезпечує міцність фіксації паразита в організмі хазяїна і створюються умови для інтенсивного живлення гельмінта за рахунок риби. В період локалізації у шкірі потреби гельмінта в нутрієнтах є досить високими, оскільки самка повинна живитись сама і одночасно забезпечити харчування великій кількості личинок. Цьому сприяє адгезивність паразита до тканин хазяїна та явище внутрішньогельмінтної адгезії. Питання про роль адгезивності філометроїдесів в їх живленні заслуговує більш детального обговорення, оскільки наявність у нематод кишечної трубки, ставить під сумнів не тільки існування, а й цілеспроможність даного явища взагалі.

Результати наших досліджень вказують на те, що для паразитуючих в шкірі коропа самок кишечна трубка не є життєво важливим органом, тому що інколи вона відсутня в окремих гістозрізах зі шкіри та гельмінтів. Це явище можна пояснити фрагментацією матки, яка посилюється паралельно з інтенсифікацією процесу утворення личинок першої стадії розвитку та проявом їх адгезивності до тканин матки, що супроводжується поступовим її витонченням. Адгезія забезпечує живлення личинок і створює умови для найбільш раціонального використання тканин стінок матки. Тому личинки першої стадії розвитку виділяються у воду після максимального використання речовин, наявних у стінці матки, яка при цьому поступово руйнується.

Аналізуючи результати досліджень, встановлено, що статевозрілі самки, які локалізуються у шкірі, викликають морфофункціональні розлади в місцях паразитування і негативну дію на організм коропа загалом.

Морфофункціональні розлади шкіри зв’язані головним чином з запальними процесами в ділянках локалізації гельмінтів. Разом з тим шкідлива дія паразита на організм хазяїна проявляється саме в місцях адгезії паразита. Ці процеси зв’язані з фіксуючою та трофічною функцією гельмінта і відбуваються загалом за рахунок організму хазяїна, тобто за рахунок енергетичного, білкового, вуглеводного та інших видів обміну. Внаслідок цього організм риби ослаблюється, знижується його вгодованість і резистентність.

Таким чином, на основі проведених досліджень встановлений характер морфофункціональних взаємовідносин в системі паразит–хазяїн при філометроїдозі коропа. Показано, що в патогенезі цього захворювання суттєву роль відіграє адгезія, а також виникають однотипові інтер’єрні зміни, які проявляються морфологічними і метаболічними порушеннями в організмі хазяїна.

Крім того, результати роботи дозволили нам узагальнити нові дані про патогенетичні механізми виникнення і розвитку філометроїдозу, а також показати можливість використання отриманих даних для комплексного етіотропного і патогенетичного підходів в розробці методів боротьби і профілактики, враховуючи біологічні особливості як хазяїна, так і паразита, а також всю складність системи паразит–хазяїн.

Висновки

При паразитуванні у шкірі коропа статевозрілих самок філометроїдесів реєструється внутрішньогельмінтна адгезивність, яка спрямована на інтенсивне харчування матки за рахунок тканин коропа та інших тканин і органів самого паразита. Це підтверджується руйнуванням харчотравної трубки і шкірно-м’язового мішка гельмінта, стінок його матки, які вступають в безпосередній контакт зі сполучною тканиною шкіри хазяїна, чим забезпечують живлення яєць і личинок на ранніх стадіях їхнього розвитку.

Тому в основі патогенезу філометроїдозу в час перебування у шкірі коропа статевозрілих самок гельмінтів лежить адгезія, яка супроводжується запальними процесами у шкірі та підсиленням дії метаболічних процесів в організмі коропа.

Самці гельмінтів в патогенезі філометроїдозу відіграють другорядну роль порівняно з самками, а викликані ними пошкодження плавального міхура суттєво не впливають на стан організму коропа.

Характер морфофункціональних взаємовідносин мігруючих личинок філометр в організмі коропа починається від звільнення личинок в кишечнику коропа та супроводжується вираженими морфофункціональними змінами слизової оболонки кишечнику. Мігруючі личинки за рахунок високого рівня метаболізму шляхом руйнування і використання цих нутрієнтів забезпечують своє пересування, живлення, ріст і розвиток. Хоча дія мігруючих личинок на організм хазяїна залежить від інтенсивності інвазії, шляхів міграції

та функціонального значення пошкоджених ділянок і масштабів руйнування тканин.

В кінцевому результаті пошкодження, що виникають при міграції личинок, носять локальний характер, тканини і органи загалом зберігають задовільні умови свого функціонування.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, у проведених дослідженнях прослідковується необхідність подальшого вивчення поширених гельмінтозів у риб, які вирощуються у внутрішніх водоймах та аквакультурних господарствах регіону, і завдають значних економічних збитків шляхом зниження продуктивності та значної смертності в процесі вирощування. Вивчення морфофункціональних взаємовідносин в системі паразит–хазяїн та патогенетичного впливу паразитів на організм риб, за допомогою морфо- гістохімічних, біохімічних, ультрамікроскопічних методів дасть нам змогу глибше вникнути в процеси морфологічних і метаболічних порушень в організмі хазяїна.

Подальші результати роботи дозволять нам узагальнити отримані дані про патогенетичні механізми виникнення і розвитку захворювань, щоб комплексно підійти до розробки методів боротьби і профілактики гельмінтозів риб.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Avdeeva, E. V., & Evdokimova, E. B. (2004). Results of ecologicalparasitological study of fishes of some reservoirs in Kaliningrad District: an overview. In: Nigmatullin ChM (ed) Modern problems of parasitology, zoology and ecology.

Avdieieva, E. V., & Yevdokymova, E. B. (2004). Rezultaty ekoloho-parazytolohichnoho doslidzhennia ryb deiakykh vo-doim Kalininhradskoi oblasti: ohliad. U kn.: Nihmatullin Ch. M. (red.) Suchasni problemy parazytolohii, zoolohii ta ekolohii. Vydavnytstvo KHTU, Kalininhrad, 188–200 (in Ukrainian).

Berezovskyi, A. V., & Yarmoshenko, Y. H. (2022). Combat with philometroidose of pond fish. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine, 2(57), 3–8. DOI: 10.32845/bsnau.vet.2022.2.1.

Bogach, M., & Panikar, V. (2023). Parasitic diseases of fish in the conditions of farming ponds of “AQVAREST” and “Aquacity” LLC in the Odessa region. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 24(2), 40–45. DOI: 10.36359/scivp.2023-24-2.04.

Cavalcante, P. H. O., Moravec, F., & Santos, C. P. (2018). The philometrid nematode Philometroides acreanensis n. sp. from the stomach wall of the catfish Pimelodus blochii in north-western Brazil. Journal of helminthology, 92(1), 109–115. DOI: 10.1017/S0022149X1700013X.

Kostash, V., Kostash, V., Prylipko T., & Koval, T. (2020). Hematolohichni pokaznyky T- i B- klitynnoho imunitetu koropa za filometroidozu. Podilskyi visnyk: silske hospodarstvo, tekhnika, ekonomika, 1(33), 172–178. DOI: 10.37406/2706-9052-2020-2-19 (in Ukrainian).

Kozachenko, N. G., & Vasil'kov, G. V. (1977). Allergic and serologic reactions in carp to Philometroides lusiana. Veterinariia, 7, 59–62. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/888335.

Moravec, F., & Cervinka, S. (2005). Female morphology and systematic status of Philometroides cyprini (Nematoda: Philometridae), a parasite of carp. Diseases of Aguatic aguatic organisms, 67, 105–109. DOI: 10.3354/dao067105.

Moravec, F., Simková, A., Pecínková, M., & Ondracková, M. (2006). Morphology of Philometroides barbi (Nematoda: Philometridae), a rare tissue parasite of the Mediterranean barbel Barbus meridionalis (Osteichthyes). Diseases of aquatic organisms, 69(2-3), 265–268. DOI: 10.3354/dao069265.

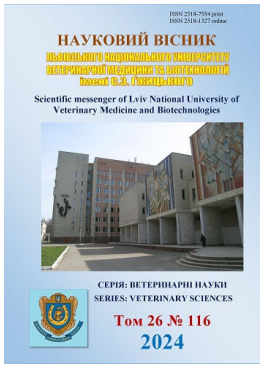
Petrov, R. V. (2011). Sanitarna otsinka ryby pry filometroidozi [Sanitary assessment of fish with phyllometroidosis] Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Ser. “Veterynarna medytsyna”, 2(29), 143–146 (in Ukrainian).

Rud, O., & Kutsokon, L. (2015). Parazytofauna carpunder vyrostnoyi the JSC CCC «Alexandria». Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 17(1), 159–164. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/ journal/article/view/238.

Secretariuk, K. V. (1986). Morphofunctional relationships in the host-parasite system in botryocephalesis and philometroidosis of carp. Dissertation abstract.

Stybel, V. V., Berezovskyi, A. V., & Dovhii, Yu. Yu. (2016). Invaziini khvoroby ryb. [Invasive fish diseases.] Navchalnyi posibnyk. Zhytomyr: Polissia (in Ukrainian).

Tafiichuk, R. I., & Yuskiv, I. D. (2010). Kariotyp ta embriohenez nematody Ph. lusiana (Vismanis 1966). Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni S. Z. Gzhytskoho, 12(3(45), 267–273. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2010_12_3(1)__46 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11614
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.8.09:616.37:616.15-07

Laboratory diagnosis of blood of domestic cats with pancreatitis

Yu. F. Dereza✉, N. S. Kanivets

Poltava State Agrarian University, Poltava, Ukraine

Article info

Received 20.09.2024
Received in revised form 21.10.2024
Accepted 22.10.2024

Poltava State Agrarian University, Skovorody Str., 1/3, Poltava, 36003, Ukraine.
Tel.: +38-098-466-01-96
E-mail: fedorchak96@gmail.com

Dereza, Yu. F., & Kanivets, N. S. (2024). Laboratory diagnosis of blood of domestic cats with pancreatitis. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 96–100. doi: 10.32718/nvlvet11614

This paper presents the results of blood tests of domestic cats with chronic pancreatitis and at risk of pancreatic inflammation. The number of erythrocytes, leukocytes, platelets was analysed, as well as the value of haematocrit, serum transaminases, amylase, pancreatic lipase, glucose, total bilirubin, creatinine and urea. The examination revealed no specific symptoms of pancreatitis, although most of the animals showed signs of digestive disorders (exhaustion – 84 %, vomiting – 75 %, dehydration – 83 %, worsening or absence of appetite – 87.5 %, abdominal tenderness on palpation – 65 %). In the blood of sick cats (group one) and those at high risk of pancreatitis (group two), leukocytosis (P < 0.001), erythrocytosis (P < 0.01) and thrombocytopenia (P < 0.001) were found, indicating a prolonged inflammatory process in the body against the background of blood thickening. Biochemical studies of blood serum in animals of the first group showed an increase in the activity of ALT and AST by 1.9 and 2.4 times (P < 0.001) compared to the control group (clinically healthy animals), respectively. Similar changes were recorded in the animals of the second group, in which the activity of ALT and AST increased by more than 1.8 times (P < 0.001) compared to clinically healthy animals. The serum total bilirubin (TBIL) content of cats of the first and second groups averaged 8.9 ± 064 and 10.9 ± 0.44 μmol/l, which was 1.6 and 2.0 times (P < 0.001) higher than that of the control group, respectively. Such changes in hepatic parameters (ALT, AST, total bilirubin) indicate damage to the hepatobiliary system, which can have both acute and chronic course (cholangitis, lipidosis). Hyperglycaemia (P < 0.001), increased amylase activity (P < 0.001) and 2.2 and 1.6-fold increase in pancreatic lipase activity (P < 0.001), respectively, were observed in cats with and at high risk of developing pancreatitis, which confirms the impaired functional state of the pancreas.

Key words: *inflammation of the pancreas, pancreatic lipase, blood amylase, erythrocytosis, leukocytosis, thrombocytopenia, azotemia.*

Лабораторна діагностика крові свійських котів за панкреатиту

Ю. Ф. Дереза✉, Н. С. Канівець

Полтавський державний аграрний університет, м. Полтава, Україна

У наведеній роботі викладено матеріал дослідження крові свійських котів за хронічного панкреатиту та за ризику виникнення запалення підшлункової залози. Проаналізовано показники кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, визначено величину гематокриту, активності трансаміназ сироватки крові, амілази, панкреатичної ліпази, вмісту глюкози, загального білірубіну, креатиніну та сечовини. За результатами обстеження специфічних симптомів панкреатиту не виявлено, хоча у більшості тварин реєструються ознаки розладу роботи апарату травлення (виснаження – 84 %, блювання – 75 %, дегідратація – 83 %, погіршення апетиту або його відсутність – 87,5 %, болючість черева за пальпації – 65 %). У крові хворих котів (перша група) та з підвищеним ризиком панкреатиту (друга група) встановлено лейкоцитоз (P < 0,001), еритроцитоз (P < 0,01) та тромбоцитопенію (P < 0,001), що вказує на затяжний запальний процес в організмі на тлі загущення крові. За біохімічних досліджень сироватки крові у тварин першої групи реєстрували підвищення активності АлАТ і АсАТ у 1,9 та 2,4 раза (P < 0,001) порівняно з показниками контрольної групи (клінічно здорові тварини) відповідно. Подібні зміни реєстрували і у тварин другої групи, в яких активність АлАТ і АсАТ зросла у понад 1,8 раза (P < 0,001) порівняно з клінічно здоровими тваринами. Вміст загального білірубіну (TBIL) в сироватці крові котів першої та другої груп мав середній показник 8,9 ± 064 та 10,9 ± 0,44 мкмоль/л, що у 1,6 та 2,0 раза (P <

0,001) вище за показник контрольної групи відповідно. Такі зміни печінкових показників (АлАТ, АсАТ, загального білірубіну) свідчать про ураження гепатобіліарної системи, яка може мати як гострий, так і хронічний перебіг (холангіт, ліпідоз). У хворих та з високим ризиком на розвиток панкреатиту свійських котів спостерігалася гіперглікемія (P < 0,001), підвищення активності амілази (P < 0,001) та у 2,2 і 1,6 раза відповідно – панкреатичної ліпази (P < 0,001), що підтверджує порушення функціонального стану підшлункової залози тварин.

Ключові слова: *запалення підшлункової залози, панкреатична ліпаза, амілаза крові, еритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, азотемія.*

Вступ

Панкреатит у котів є досить поширеним захворюванням з невідомою етіологією, нечіткими клінічними ознаками, складною діагностикою та обережним прогнозом (De Cock et al., 2007; Banks et al., 2013; Whitcomb et al., 2016).

Клінічні симптоми захворювання підшлункової залози, зокрема панкреатиту, у свійських котів часто неспецифічні, а візуально оцінити орган за допомогою рентгенографії та ультрасонографії дуже складно, тому в медичній і ветеринарній практиці для орієнтовного виявлення за винятком активних запальних, інфекційних і неопластичних процесів) використовують різноманітні маркери запалення (Xenoulis & Steiner, 2008; Watson, 2015). До таких біомаркерів належить визначення показників крові, а саме загальна кількість лейкоцитів, лейкограма, співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів та окремих біохімічних показників (панкреатична ліпаза та амілаза) (Armstrong et al., 2012; Forman et al., 2021). Тобто клініцисти покладаються на гематологічні тести в діагностиці захворювань підшлункової залози. Водночас, коли зміни поведінки тварини (клінічні симптоми) та показників лабораторних досліджень крові корелюють, діагноз встановити швидше і з більшою впевненістю. Проте співвідношення клінічної і лабораторної інформації, оцінка захворювань підшлункової залози вимагають базового розуміння анатомії та фізіології підшлункової залози, а також патологічних процесів, які можуть відбуватися в цьому органі (Sugumar & Chari, 2011; Pratschke et al., 2015; Aupperle-Lellbach et al., 2019).

Панкреатит у свійських котів може перебігати у складі з іншими супутніми патологіями різних систем організму (Zoia & Drigo, 2017; Černá et al., 2020; Jotha-Mattos et al., 2021). Лабораторна діагностика крові допомагає диференціювати панкреатит від інших захворювань. Відомо, що гематологічні показники у свійських котів з хворобами підшлункової залози, зокрема панкреатиту, не є сталими і відрізняються. У котів із гострим панкреатитом показники маси еритроцитів – кількість червоних кров'яних тілець та гематокрит, можуть збільшуватись, як і об'єм лейкоцитів (вторинне збільшення внаслідок втрати рідини організмом, зниженого апетиту або його відсутності, блювання, діареї) (Sah et al., 2012). У важких випадках гострого панкреатиту спостерігається еритроцитопенія, нейтрофілія або нейтропенія та тромбоцитопенія (Bhatia et al., 2000).

Зміни в звичайному біохімічному профілі сироватки або плазми крові є неспецифічними та непередбачуваними. Активність неспецифічних печінкових ферментів (аланінамінотрансферази АлАТ, аспартатамінотрансферази АсАТ) та вмісту загального білірубіну можуть підвищуватись на фоні розвитку супутніх патологій печінки та/або жовчовивідних шляхів (Kylänpää et al., 2012). Вміст креатиніну та сечовини сироватки крові підвищуються в результаті зневоднення, гострого ураження нирок, азотемії, вторинної гіпоксемії або гіповолемії. Зниження або підвищення вмісту глюкози (гіпо- чи гіперглікемія) в крові розвивається у разі гострого некротичного, гнійного панкреатиту або діабету (Forman et al., 2021). Тож дослідження крові у свійських котів за панкреатиту є актуальними.

Мета дослідження

Метою цієї роботи було – оцінити зміни крові свійських котів за панкреатиту з вираженими і сумнівними клінічними ознаками. *Завданням* – дослідити та проаналізувати зміни морфологічних та біохімічних показників крові котів за панкреатиту.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводились в умовах клінік ветеринарної медицини м. Полтава в період 2023–2024 років. Об'єкт дослідження – запалення підшлункової залози у свійських котів. Для дослідження було сформовано дві дослідні групи тварин, які були спонтанно хворими і надходили для діагностики й лікування в клініку. Перша група – свійські коти з ознаками хронічного панкреатиту (n = 14), друга – свійські коти з підвищеним ризиком панкреатиту (n = 10). Для порівняння отриманих результатів сформували контрольну групу тварин, до якої увійшли свійські коти без видимих ознак будь-якої патології (клінічно здорові тварини; n = 10).

Для дослідження використовували загальноприйняті методи діагностики та лабораторні дослідження крові. Кров відбирали з вени зранку натще. В крові визначали: кількість еритроцитів (RBC), лейкоцитів (WBC), гематокрит (HCT), тромбоцити (PLT) за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора BC-30s Mindray (Китай). Біохімічні дослідження сироватки крові (активність АсАТ, АлАТ, амілази, вміст сечовини, креатиніну, глюкози) здійснювали з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатора BS3000M VET (Китай). Дослідження панкреатичної ліпази проводили у ветеринарній лабораторій "Бальд", м. Київ, на ветеринарному імунофлюоресцентному кількісному аналізаторі Healvet HV – FIA 3000 (Китай).

Проведення статистичних розрахунків виконували за допомогою стандартного пакету – Statistica (Microsoft Exsel 2017). Визначали середню арифметичну (M), а також статистичну помилку середньої ари-

фметичної (m), достовірними вважали результати за показника P < 0,05).

Відомості про дотримання біоетичних норм. Під час досліджень дотримувались вимог, стандартів і методів (вимоги DSTU ISO/IEC 17025:2006 (2006)), Закону України № 27 (2006), Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 (2012), Європейської конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (1986).

Результати та їх обговорення

За результатом клінічного дослідження хворих на панкреатит котів виявили неспецифічні зміни, які характеризувались у більшості хворих виснаженням (84 %), дегідратацією (83 %), ано-/гіпорексією (87,5 %), блюванням (75 %) та болючістю черева за пальпації (65 %). В поодиноких випадках (25 %) реєструвалось зниження температури тіла до 37,5 ± 0,21 °C та діарея (13 %).

У котів першої групи (хворі на хронічний панкреатит тварини) кількість еритроцитів була на 39,3 % (P < 0,01; табл. 1) вищою порівняно з контрольною групою (клінічно здорові тварини), а у другій дослідній (тварини з підвищеним ризиком панкреатиту) – на 26,7 % (P < 0,01) відповідно. Показник гематокриту мав тенденцію до підвищення на 4,2 та 6,7 % у першій та другій групах відповідно – порівняно з групою контролю. Підвищення гематокритних показників (RBC, HCT) розвивається за згущення крові внаслідок проносу, блювання, анорексії та відмови від води на тлі розвитку патології підшлункової залози, зокрема хронічного панкреатиту (Stogdale, 2014; Bazelle & Watson, 2014).

Аналізуючи показники кількості лейкоцитів (WBC) виявили їх збільшення у першій групі в 3 рази (P < 0,001), другій – 2,2 раза (P < 0,001) порівняно з контрольною групою, що свідчить про виражений лейкоцитоз. Лейкоцитоз зазвичай виникає внаслідок нейтрофілії, яка швидко розвивається, оскільки у свійських котів високе співвідношення (3:1) нейтрофілів у кістковому мозку та циркулюючих нейтрофілів (Declue et al., 2011; Paltrinieri et al., 2012; Krasztel et al., 2021). Незрілі паличкоядерні нейтрофіли надмірно виділяються із депо кісткового мозку, мігруючи до уражених тканини у разі затяжних запальних процесів (хронічного запалення) (van Grinsven et al., 2019; Tsioumpekou et al., 2023).

У крові тварин першої та другої дослідних груп кількість тромбоцитів (PLT) реєструвалась у 1,8 раза (P < 0,001) менше, ніж у контрольній групі, що, ймовірно, пов'язано з компенсаторним механізмом на тлі розвитку запалення підшлункової залози, оскільки тромбоцити переносять на своїх мембранах імунні комплекси, які циркулюють в кров'яному руслі, беручи участь в захисті організму від токсинів, які продукують мікроорганізми (Kovalchuk & Horalska, 2018).

Таблиця 1

Окремі показники морфологічного складу крові свійських котів

Показник	Перша група n = 14	Друга група n = 10	Контрольна група n = 10
Еритроцити (RBC) – Т/л	8,36 ± 0,54**	7,6 ± 0,33**	6,0 ± 0,41
Гематокрит (HCT) – %	44,4 ± 3,16	46,9 ± 3,19	40,2 ± 1,64
Лейкоцити (WBC) – Г/л	22,2 ± 3,30***	16,3 ± 2,0***	7,3 ± 0,48
Тромбоцити (PLT) – Г/л	175,8 ± 15,83***	180,1 ± 18,11***	317,3 ± 7,78

Примітка: **P < 0,01, ***P < 0,001 – порівняно з контрольною групою

Функціональний стан підшлункової залози можна оцінити за допомогою визначення активності панкреатичної ліпази, вмісту глюкози та активності амілази сироватки крові. У цьому дослідженні виявляли збільшення вмісту глюкози (GLU) в сироватці крові (P < 0,001) у 1,5 раза першої та у 1,6 раза другої групи (табл. 2), що вказує на розлади функції підшлункової залози (Kovalchuk & Horalska, 2018). Активність амілази (AMY) сироватки крові тварин контрольної групи перебувала в межах фізіологічних коливань, однак у свійських котів першої та другої дослідних груп цей показник в середньому був у 2,6 та 1,9 раза (P < 0,001) вищим порівняно з клінічно здоровими тваринами.

Таблиця 2

Окремі біохімічні показники сироватки крові свійських котів

Показник	Перша група n = 14	Друга група n = 10	Контрольна група n = 10
Глюкоза (GLU) – ммол/л	6,7 ± 0,33***	7,5 ± 0,26***	4,6 ± 0,11
Амілаза (AMY) – ОД/л	2779,2 ± 154,54***	2053,7 ± 32,07***	1082,9 ± 109,76
Панкреатична ліпаза (fPLI) – ОД/л	6,3 ± 0,19***	4,46 ± 0,18***	2,83 ± 0,14
Аланінамінотрансфераза (ALT) – ОД/л	91,1 ± 10,47***	85,2 ± 2,30***	45,7 ± 3,54
Аспартатамінотрансфераза (AST) – ОД/л	58,6 ± 7,9***	44,6 ± 1,26***	24,1 ± 3,49
Загальний білірубін (T. BILL) – мкмол/л	8,9 ± 0,64***	10,9 ± 0,44***	5,4 ± 0,50
Креатинін (CREA) – мкмол/л	119,1 ± 7,87**	117,6 ± 6,97**	90,6 ± 5,08
Сечовина (UREA) – ммол/л	15,0 ± 1,46***	11,1 ± 0,20***	7,3 ± 0,37

Примітка: **P < 0,01, ***P < 0,001 – порівняно з контрольною групою

Активність панкреатичної ліпази (fPLI) у котів контрольної групи була в межах норми. У хворих на панкреатит котів (перша група) реєстрували підвищення активності fPLI у 2,2 раза (P < 0,001) порівняно з показником клінічно здорових тварин. Водночас у котів з підвищеним ризиком панкреатиту (друга група) виявляли подібні зміни, а саме збільшення активності панкреатичної ліпази в 1,6 раза (P < 0,001) порівняно з контрольною групою. Такі зміни свідчать про високу метаболічну активність підшлункової залози (Bazelle & Watson, 2014).

У більшості хворих котів спостерігали підвищення показників функціонального стану печінки: активності трансаміназ (ALT і AST), вмісту загального білірубіну (TBIL). Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) у тварин першої групи була вищою у 1,9 та 2,4 раза (P < 0,001) відповідно за показники контрольної групи. Подібні зміни реєстрували і у тварин другої групи, в яких активність АлАТ і АсАТ зросла у понад 1,8 раза (P < 0,001) порівняно з клінічно здоровими тваринами. Водночас вміст TBIL в сироватці крові котів першої та другої груп мав середній показник 8,9 ± 064 та 10,9 ± 0,44 мкмоль/л, що у 1,6 та 2,0 раза (P < 0,001) вище за показник контрольної групи відповідно. В літературі часто повідомляється про підвищення активності неспецифічних печінкових ферментів (ALT, AST тощо) та вмісту загального білірубіну, що, ймовірно, вказує на ураження гепатобіліарної системи запального характеру або може відображати супутній ліпідоз чи холангіт (Armstrong et al., 2012; Hotz et al., 2024).

Азотемія у котів першої і другої груп характеризувалася збільшенням в сироватці крові вмісту креатиніну (CREA) на 31,4 та 29,8 % (P < 0,01) відповідно та у 2,0 і 1,5 раза (P < 0,001) – сечовини (UREA) порівняно з контрольною групою. Концентрація креатиніну та сечовини сироватки крові може бути підвищеною внаслідок зневоднення, вторинного гострого ураження нирок, порушення ниркової мікроциркуляції або гіповолемії (Petejova & Martinek, 2013; Nivy et al., 2018; Forman et al., 2021). Часто азотемія пов'язана з прогресуванням патологій в оранізмі тварин (Nivy et al., 2018).

Підсумовуючи, зазначимо, що часто при запаленні підшлункової залози у свійських котів немає виражених/специфічних клінічних ознак, тому для постановки діагнозу панкреатит необхідно враховувати результати лабораторних та спеціальних методів дослідження.

Висновки

1. За дослідження крові свійських котів, хворих на хронічний панкреатит та з підвищеним ризиком панкреатиту, спостерігається еритроцитоз (P < 0,01), лейкоцитоз та тромбоцитопенія (P < 0,001).

2. У сироватці крові хворих котів та з ризиком панкреатиту реєструється гіперглікемія (P < 0,001), білірубінемія (P < 0,001), азотемія (підвищення вмісту креатиніну P < 0,01, і сечовини P < 0,001).

3. Характерним показником запалення підшлункової залози у котів є підвищення активності панкреатичної ліпази (fPLI) у понад 2,2 раза першої групи та у 1,6 раза – другої групи.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є дослідження стану свійських котів за панкреатиту в разі лікування.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Armstrong, P. J., & Williams, D. A. (2012). Pancreatitis in cats. Topics in companion animal medicine, 27(3), 140–147. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.09.001.

Aupperle-Lellbach, H., Törner, K., Staudacher, M., Müller, E., Steiger, K., & Klopfleisch, R. (2019). Characterization of 22 Canine Pancreatic Carcinomas and Review of Literature. Journal of comparative pathology, 173, 71–82. DOI: 10.1016/j.jcpa.2019.10.008.

Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., & Acute Pancreatitis Classification Working Group (2013). Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut, 62(1), 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

Bazelle, J., & Watson, P. (2014). Pancreatitis in cats: is it acute, is it chronic, is it significant?. Journal of feline medicine and surgery, 16(5), 395–406. DOI: 10.1177/1098612X14523186.

Bhatia, M., Brady, M., Shokuhi, S., Christmas, S., Neoptolemos, J. P., & Slavin, J. (2000). Inflammatory mediators in acute pancreatitis. The Journal of pathology, 190(2), 117–125. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K.

Černá, P., Kilpatrick, S., & Gunn-Moore, D. A. (2020). Feline comorbidities: What do we really know about feline triaditis?. Journal of feline medicine and surgery, 22(11), 1047–1067. DOI: 10.1177/1098612X20965831.

De Cock, H. E., Forman, M. A., Farver, T. B., & Marks, S. L. (2007). Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. Veterinary pathology, 44(1), 39–49. DOI: 10.1354/vp.44-1-39.

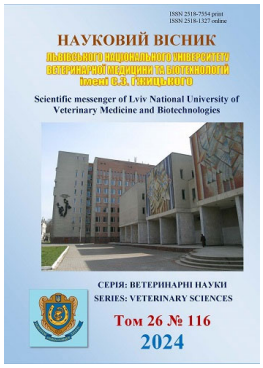
Declue, A. E., Delgado, C., Chang, C. H., & Sharp, C. R. (2011). Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. Journal of the American Veterinary Medical Association, 238(7), 890–897. DOI: 10.2460/javma.238.7.890.

DSTU ISO/IEC 17025:2006. (2006). General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. URL: http://online.budstandart.com/ua/catalog/doc-page.html?id_doc=50873

European convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes. (1986, March). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137.

Forman, M. A., Steiner, J. M., Armstrong, P. J., Camus, M. S., Gaschen, L., Hill, S. L., Mansfield, C. S., & Steiger, K. (2021). ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. Journal of veterinary internal med-

icine, 35(2), 703–723. DOI: 10.1111/jvim.16053.
Hotz, V., Brugger, D., & Kook, P. H. (2024). Evaluation of Disease Spectrum in Hospitalized Cats with Hyperlipasemia: Pancreatitis Alone Is Rare, Hyperlipasemia without Suspected Pancreatitis Is Common. Animals : an open access journal from MDPI, 14(10), 1479. DOI: 10.3390/ani14101479.
Jotha-Mattos, L., Vieira, A. B., Castelo, M. D. S. M., Queiroz, A. S. M., de Souza, H. J. M., de Alencar, N. X., & Lima, L. M. T. R. (2021). Amyloidogenesis of feline amylin and plasma levels in cats with diabetes mellitus or pancreatitis. Domestic animal endocrinology, 74, 106532. DOI: 10.1016/j.domaniend.2020.106532.
Kovalchuk, O., & Horalska, I. (2018). The features of the course and some diagnostic aspects of pancreatitis in cats. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 20(88), 94-97. DOI: 10.32718/nvlvet8817 (in Ukrainian).
Krasztel, M. M., Czopowicz, M., Szaluś-Jordanow, O., Moroz, A., Mickiewicz, M., & Kaba, J. (2021). Application of a complete blood count to screening lethargic and anorectic cats for pancreatitis. BMC veterinary research, 17(1), 383. DOI: 10.1186/s12917-021-03098-z.
Kylänpää, L., Rakonczay, Z., Jr, & O'Reilly, D. A. (2012). The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. International journal of inflammation, 2012, 360685. DOI: 10.1155/2012/360685.
Law of Ukraine No. 27 “On the Protection of Animals from Cruelty”. (2006, February). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text (in Ukrainian).
Nivy, R., Kaplanov, A., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Yas, E., Segev, G., Ben-Oz, J., Lavy, E., & Aroch, I. (2018). A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: Clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. Journal of veterinary internal medicine, 32(6), 1874–1885. DOI: 10.1111/jvim.15317.
Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine No. 249 “On the Procedure for Conducting Experiments and Animal Experiments by Scientific Institutions”. (2012, March). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text (in Ukrainian).
Paltrinieri, S., Marchini, I., & Gelain, M. E. (2012). Flow cytometric detection of alpha-1-acid glycoprotein on feline circulating leucocytes. Australian veterinary journal, 90(8), 291–296. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2012.00948.x.
Petejova, N., & Martinek, A. (2013). Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 157(2), 105–113. DOI: 10.5507/bp.2013.048.
Pratschke, K. M., Ryan, J., McAlinden, A., & McLauchlan, G. (2015). Pancreatic surgical biopsy in 24 dogs and 19 cats: postoperative complications and clinical relevance of histological findings. The Journal of small animal practice, 56(1), 60–66. DOI: 10.1111/jsap.12262.
Sah, R. P., Garg, P., & Saluja, A. K. (2012). Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. Current opinion in gastroenterology, 28(5), 507–515. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283567f52.
Stogdale, L. (2014). Canine & Feline Gastroenterology. The Canadian Veterinary Journal, 55(2), 155.
Sugumar, A., & Chari, S. T. (2011). Autoimmune pancreatitis. Journal of gastroenterology and hepatology, 26(9), 1368–1373. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06843.x.
Tsioumpekou, M., Krijgsman, D., Leusen, J. H. W., & Olofsen, P. A. (2023). The Role of Cytokines in Neutrophil Development, Tissue Homing, Function and Plasticity in Health and Disease. Cells, 12(15), 1981. DOI: 10.3390/cells12151981.
van Grinsven, E., Textor, J., Hustin, L. S. P., Wolf, K., Koenderman, L., & Vrisekoop, N. (2019). Immature Neutrophils Released in Acute Inflammation Exhibit Efficient Migration despite Incomplete Segmentation of the Nucleus. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 202(1), 207–217. DOI: 10.4049/jimmunol.1801255.
Watson P. (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. The Journal of small animal practice, 56(1), 3–12. DOI: 10.1111/jsap.12293.
Whitcomb, D. C., Frulloni, L., Garg, P., Greer, J. B., Schneider, A., Yadav, D., & Shimosegawa, T. (2016). Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP), 16(2), 218–224. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2008). Current concepts in feline pancreatitis. Topics in companion animal medicine, 23(4), 185–192. DOI: 10.1053/j.tcam.2008.08.005.
Zoia, A., & Drigo, M. (2017). Association Between Pancreatitis and Immune-mediated Haemolytic Anaemia in Cats: A Cross-sectional Study. Journal of comparative pathology, 156(4), 384–388. DOI: 10.1016/j.jcpa.2017.02.003.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11615
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.7.09:616.995.132-07-084-085

Evaluation of effectiveness and safety of therapeutic regimens for dirofilariasis in dogs

V. A. Levytska✉, V. I. Poliukhovych

Higher Education Institution Podillia State University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Article info

Received 23.09.2024
Received in revised form 28.10.2024
Accepted 29.10.2024

Higher Education Institution Podillia State University, Shevchenko, 12, Kamianets-Podilskyi, 32316, Ukraine.
Tel.: +38-067-381-20-12
E-mail: levytska28@gmail.com

Levytska, V. A., & Poliukhovych, V. I. (2024). Evaluation of effectiveness and safety of therapeutic regimens for dirofilariasis in dogs. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 101–108. doi: 10.32718/nvlvet11615

Dirofilariasis caused by Dirofilaria immitis and Dirofilaria repens is a serious disease prevalent in dogs, posing significant health risks and potential zoonotic consequences for humans. This article investigates the effectiveness of various treatment protocols for canine dirofilariasis. The study aimed to assess the clinical efficacy and safety of different therapeutic approaches in treating dogs with varying stages of the disease. A total of 12 dogs were included, divided into two groups of six: a control group and an experimental group. The control group received standard therapy with melarsomine at a dose of 2.5 mg/kg administered twice on days 60 and 90. Additionally, dexamethasone was given before each injection to reduce the risk of thromboembolism. No other medications were used, and physical activity was restricted after injections. In the experimental group, an extended therapy regimen was applied: melarsomine was administered three times, supplemented with prednisolone, doxycycline, moxidectin, and other supportive drugs. This approach ensured comprehensive monitoring of the dogs' health. On days 60 and 91 of therapy, patients were closely monitored, with activity restricted to prevent complications. The study revealed no anaphylactic reactions to moxidectin in the experimental group, while side effects from doxycycline (vomiting, diarrhea, and anorexia) were effectively managed by adjusting the dosage. In the control group, side effects were more pronounced; diarrhea and vomiting required repeated dose adjustments and supportive therapy. Local reactions to melarsomine injections occurred in 67 % of the control group dogs, causing significant discomfort. Treatment results after four months showed that all dogs in the experimental group tested negative for microfilaria. After nine months, antigen tests confirmed the absence of infestation in all experimental group patients, demonstrating the high effectiveness of the comprehensive therapy. Although the control group also had negative antigen tests, clinical complications and frequent side effects indicated lower treatment efficacy. Thus, the findings confirmed the efficacy of the enhanced therapeutic regimen with triple melarsomine administration combined with doxycycline, providing reliable infestation control and minimizing complications.

Key words: *dirofilariasis, heartworms, dogs, treatment.*

Оцінка ефективності та безпечності терапевтичних схем лікування за дирофіляріозу у собак

В. А. Левицька✉, В. І. Полюхович

Заклад вищої освіти "Подільський державний університет", м. Кам'янець-Подільський, Україна

Дирофіляріоз, викликаний Dirofilaria immitis та Dirofilaria repens, є серйозною загрозою для здоров'я собак і може становити небезпеку для людини через ризик зоонозу. У цій статті розглянуто ефективність різних підходів до лікування дирофіляріозу у собак, з особливою увагою до їх клінічної результативності та безпечності. Метою дослідження було оцінити клінічну ефективність і безпечність різних терапевтичних підходів для лікування дирофіляріозу в собак з різною стадією захворювання. Усього залучили 12 тварин, розподілених на контрольну та дослідну групи по 6 собак кожна. Контрольна група отримувала стандартну

терапію меларсоміном у дозі 2,5 мг/кг двічі – на 60-й та 90-й дні лікування. Собакам цієї групи також вводили дексаметазон перед кожною ін'єкцією для зниження ризику тромбоемболії. Додаткові ліки не використовували, а фізичну активність обмежували після ін'єкцій. У дослідній групі застосовували розширену терапію: меларсомін вводили тричі з доповненням преднізолону, доксицикліну, моксидектину та інших підтримуючих препаратів. Така схема передбачала повноцінний контроль за станом здоров'я собак. На 60-й та 91-й дні терапії здійснювали постійний моніторинг пацієнтів, обмежуючи їхню активність для попередження ускладнень. Дослідження показали, що у дослідній групі жодних анафілактичних реакцій на моксидектин не виявлено, а побічні ефекти від доксицикліну (блювота, діарея та анорексія) ефективно усувалися корекцією доз. У контрольній групі спостерігалися більш виражені побічні реакції – діарея та блювота вимагали повторної корекції доз препаратів і підтримуючої терапії. Локальні реакції на ін'єкції меларсоміну виявлялися у 67 % собак контрольної групи, викликаючи значний дискомфорт. За результатами лікування через 4 місяці всі собаки з дослідної групи пройшли тест на мікрофіляремію, який показав негативні результати. Через 9 місяців антигенний тест підтвердив відсутність інвазії у всіх пацієнтів дослідної групи, що свідчило про високу ефективність комплексної терапії. У контрольній групі, хоча антигенний тест також був негативним, клінічні ускладнення та часті побічні реакції свідчили про меншу ефективність лікування. Таким чином, результати підтвердили ефективність вдосконаленої терапевтичної схеми з трьохразовим введенням меларсоміну в комбінації з доксицикліном, що забезпечувало надійний контроль за інвазією та мінімізацію ускладнень.

Ключові слова: *дирофіляріоз, серцеві гельмінти, собаки, лікування*

Вступ

Векторні (трансмісивні) захворювання, що передаються членистоногими переносниками, становлять серйозну проблему як для ветеринарної медицини, так і для охорони здоров'я людей. Такі хвороби поширюються через кліщів та комарів, які не лише переносять інфекційні та паразитарні агенти, а й активно впливають на епідеміологічні процеси. Інвазії, спричинені цими переносниками, можуть мати широкий спектр клінічних проявів у собак – від безсимптомних форм до важких станів, що вимагають невідкладного лікування. Зоонозний потенціал цих хвороб також є важливим, оскільки деякі з них можуть передаватися від тварин до людей, створюючи додаткові виклики для громадського здоров'я. Поширеність і рівень захворюваності залежать від регіональних особливостей, включно з екологічними, соціальними та біологічними факторами, такими як кліматичні умови, поширення переносників, а також поведінка людей і тварин. Дирофіляріоз, викликаний *Dirofilaria* spp., залишається серйозною загрозою для здоров'я в Україні, вражаючи як людей, так і собак. Поширення інвазії серед людей, зокрема спричиненої *Dirofilaria repens*, стрімко зростає, охоплюючи всю територію країни, з високою захворюваністю в регіонах на півдні та сході, особливо в Херсонській області (Sałamatin et al., 2013). Інвазії найчастіше проявляються у вигляді підшкірних уражень, зокрема на обличчі та навколо очей (Sałamatin et al., 2013).

Серед собак дирофіляріоз також широко поширений, зокрема у Харківській та Сумській областях, де рівень інвазії сягає 37,03 % і 57,6 % відповідно (Paliy et al., 2022; Nahorna & Negreba, 2022). Часто інвазія протікає субклінічно, що ускладнює діагностику й сприяє підтриманню життєвого циклу паразита (Capelli et al., 2018).

На поширеність інвазії впливають кліматичні зміни, активні міграції та наявність комарів-переносників (Aedes, Culex) (Capelli et al., 2018; Paliy et al., 2022). Відсутність систематичної діагностики і нагляду, а також низька обізнаність населення додатково ускладнюють боротьбу з хворобою, потребуючи тісної співпраці між ветеринарними та медичними фахівцями (Capelli et al., 2018). В Україні розроблено національну систему нагляду за дирофіляріозом, однак для зниження інвазії необхідні подальші дослідження та підвищення обізнаності серед фахівців і громадськості (Sałamatin et al., 2013).

Ефективні методи лікування дирофіляріозу спричиненого *Dirofilaria immitis*, який може спричинити серйозні серцево-легеневі синдроми, є критично важливими. Стратегії лікування для собак включають різноманітні стратегії терапії, кожна з яких відрізняється за ефективністю та витратами. Основним засобом є меларсоміну дигідрохлорид, рекомендований для усунення дорослих форм паразита, який вводять у три ін'єкції та поєднують з макроциклічними лактонами і тетрациклінами для зниження кількості мікрофілярій. Проте, через ризик ускладнень, профілактика залишається кращою стратегією (Cazaux et al., 2019; Zhang, 2022). Дослідження показали, що поєднання доксицикліну з моксидектиновими препаратами може зменшити паразитарне навантаження та поліпшити клінічні результати, досягаючи антиген-негативного статусу у значної частини пролікованих собак (Ciuca et al., 2023). Макроциклічні лактони, такі як івермектин, моксидектин і селамектин, застосовуються як для мікрофіларицидної дії, так і для профілактики. Івермектин, введений підшкірно кожні два тижні, ефективно знижує клінічні ознаки інвазії (Adebayo et al., 2020). Моксидектин у різних формах суттєво знижує кількість мікрофілярій, що було підтверджено рентгенографічно і лабораторно (Ciuca et al., 2023). Щомісячне профілактичне лікування, що передбачає комбінацію мілбеміциноксим-празиквантел та динотефуран-перметрин-піріпроксифен, забезпечує ефективну профілактику нових інвазій, особливо в районах високого ризику, пропонуючи комплексний захист від *Dirofilaria* spp. (Laidoudi et al., 2021). Висока вартість імпортних препаратів, таких як меларсомін, може обмежувати лікування в деяких регіонах, стимулюючи пошук доступніших альтернатив (Kryvoruchenko, 2022). Профілактичне використання макроциклічних лактонів виявляється економічно вигіднішим порівняно з лікуванням встановлених інвазій, оскільки допомагає уникнути складної та дороговартісної терапії дорослих форм паразита (Zhang, 2022). Загалом, вибір терапії залежить від важкості інвазії, супутніх захворювань та фінансових можливостей. Профілактичне використання макроциклічних лактонів рекомендується як стратегія для уникнення ускладнень,

тоді як комбінована терапія з доксицикліном і моксидектином є перспективною альтернативою, що може знизити залежність від дорогих імпортних препаратів.

Мета дослідження

Оцінка ефективності сучасних методів лікування за дирофіляріозу у собак. Дослідження було спрямоване на порівняння клінічних результатів різних схем лікування, включно з комбінацією меларсоміну і доксицикліну, з метою визначення оптимальної стратегії боротьби з інвазією в регіонах з високим ризиком зараження.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження виконували протягом 2022–2023 років у лабораторії кафедри інфекційних та інвазійних хвороб факультету ветеринарної медицини Закладу вищої освіти Подільський державний університет (Кам'янець-Подільський), а також у ветеринарних клініках Кам'янець-Подільського та Вінниці. Для дослідження було відібрано 12 собак різного віку, ваги, статі та порід, які мали підозру на дирофіляріоз. Собаки були розподілені на дві групи – дослідну і контрольну (по 6 собак у кожній групі), враховуючи тяжкість симптомів та стадію захворювання. Усі процедури проводились відповідно до етичних стандартів ветеринарної медицини, а власники тварин надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Зразки крові (3–5 мл) були відібрані у кожної собаки з краніальної гілки латеральної підшкірної вени передньої кінцівки. Для відбору використовували одноразові стерильні шприци та вакутейнери з ЕДТА для запобігання згортанню крові. Кров обробляли в лабораторії протягом 2 годин після відбору для уникнення деградації ДНК та спотворення показників при подальшому аналізі. Взятий матеріал використовували для проведення серологічних, молекулярних та гематологічних досліджень.

Початковий клінічний огляд собак включав оцінку стану шерсті, слизових оболонок, дихальної та серцево-судинної систем, а також загального самопочуття. Усі тварини пройшли детальне фізичне обстеження для виявлення клінічних ознак дирофіляріозу, таких як кашель, задишка, втома, ознаки серцевої недостатності та анемія. Клінічні ознаки допомагали визначити стадію захворювання за класифікацією Американської асоціації серцевих захворювань (AHS).

Серологічні дослідження проводили для підтвердження присутності антигену *D. immitis* за допомогою комерційної швидкої тест-системи VetExpert Heartworm Ag. Цей метод дозволив виявити наявність специфічних антигенів у зразках крові. Тестування проводили перед початком лікування для обох груп, а також через 4 та 9 місяців після завершення терапії для оцінки ефективності лікувальних схем.

Для підтвердження діагнозу і виявлення генетичних особливостей *D. Immitis* та *D. Repens* у зразках крові проводили молекулярно-генетичне дослідження методом ПЛР. Екстракцію ДНК проводили за допомогою комерційного набору DNeasy® Blood and Tissue Kit (QIAGEN, Німеччина) згідно з інструкцією виробника. Для ампліфікації використовували специфічні праймери для генів використані у наших дослідженнях раніше (Alsarraf et al., 2021).

Для оцінки загального стану здоров'я і наявності патологічних змін, пов'язаних з інвазією, проводили гематологічні дослідження, включаючи загальний аналіз крові. Вимірювали кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівень гемоглобіну, а також інші показники, що можуть свідчити про анемію, запальні процеси або порушення з боку імунної системи.

Для діагностики та оцінки стану органів грудної клітини у собак з підтвердженим діагнозом *D. immitis* проводили рентгенографію. Знімки робили в двох проекціях (латеральній та вентродорсальній).

Для собак у дослідній групі застосовували вдосконалену терапевтичну схему, яка включала триразове введення меларсоміну в комбінації з додатковими препаратами для зменшення побічних ефектів та підвищення ефективності лікування. Собакам у контрольній групі вводили тільки меларсомін двічі. Дозування і схеми введення препаратів відрізнялися між групами та були скориговані на основі клінічного стану кожної тварини.

Ефективність лікування оцінювали через 4 місяці за наявністю мікрофілярій у крові за допомогою методу Кнотта та через 9 місяців за антиген-тестом. Додатково, в дослідній групі оцінювали кількість рецидивів та наявність ускладнень, зокрема при введенні доксицикліну та меларсоміну.

Результати та їх обговорення

У проведеному дослідженні ефективності лікування брали участь 12 собак, з яких 4 були самками та 8 – самцями. Вік собак варіював від 2 до 12 років, а вага – від 8 до 75 кг. Пацієнтів було розподілено на дві групи по 6 собак: контрольну та дослідну.

У контрольній групі дві собаки (33 %) мали легку стадію захворювання, ще три (50 %) перебували на помірній стадії, а одна собака (17 %) мала важку стадію патології. У цій групі не спостерігалося випадків синдрому верхньої порожнистої вени. У двох собак (33 %) контрольної групи було виявлено мікрофіляремію. Тест на антиген дав позитивний результат у п'яти випадках (83 %), однак мікрофілярії не було виявлено у чотирьох собак. Для подальшої діагностики у всіх пацієнтів контрольної групи проводилося ПЛР-дослідження, з яких всі показали позитивні результати на наявність *D. immitis*. У трьох собак було встановлено коінвазію з *D. repens*.

У дослідній групі три собаки (50 %) мали легку стадію захворювання, дві собаки (33 %) – помірну стадію, і одна собака (17 %) мала важку стадію патології. У цій групі також не було випадків синдрому порожнистої вени. У чотирьох собак (67 %) виявлено мікрофіляремію. Тест на антиген дав позитивний результат у двох випадках. ПЛР-дослідження у всіх собак показало позитивний результат на *D. immitis*. У двох собак було діагностовано коінвазію *D. immitis* і *D. repens*.

У собак, інвазованих *D. immitis*, спостерігалися значні зміни в гематологічних показниках. Серед 12 тварин анемію виявлено у 8 (66,7 %), підвищену кількість лейкоцитів – у 5 (41,7 %), периферичну еозинофілію – у 4 (33,3 %), базофілію – у 3 (25 %), а знижений рівень гемоглобіну – у 7 (58,3 %) (табл. 1). Ці дані свідчать про виражену імунну відповідь і системні порушення, що супроводжують інвазію.

Таблиця 1
Гематологічні зміни у собак, інвазованих *D. immitis*

Показник	Середні значення для собак, інвазованих *D. immitis*	Норма
Еритроцити	3,5 ± 0,3***	4,8–9,3 10^{12}/л
Гемоглобін	240,2 ± 28,5*	300–380 мг/л
Лейкоцити	17,5 ± 2,9*	6,0–15,0 10^{9}/л
Лімфоцити	8,1 ± 2,1***	12–30 %
Тромбоцити	125,6 ± 20,2**	150–400 10^{9}/л
АсАТ	95,1 ± 10,8**	5–55 U/л
АлАТ	162,4 ± 21,1***	5–107 U/л
Загальний білок	82,9 ± 5,5	51–78 г/л
Сечовина	15,3 ± 5,8	2,5–9,6 ммоль/л
Альбумін	18,1 ± 5,0	24–44 г/л
Еозинофіли	22,4 ± 4,7*	2–10 %
Базофіли	6,9 ± 2,0*	0–1 %
Ретикулоцити	5,5 ± 1,4	0–1 %

Примітка: * – P < 0,1; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001 за порівняння з фізіологічними нормами

Біохімічні зміни також були помітні. Підвищену активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) зафіксовано у 2 собак (16,7 %), аланінамінотрансферази (АлАТ) – у 3 (25 %). Загальний білок був підвищений у 5 собак (41,7 %), а сечовина – у 2 (16,7 %), що може вказувати на можливі порушення в роботі печінки, м'язової тканини та нирок через хронічний перебіг дирофіляріозу.

Також у 33,3 % тварин виявлено ознаки регенерації еритроцитів, що вказує на відновлення організмом кількості еритроцитів під час інвазійного навантаження. Тромбоцитопенія зафіксована у 25 % собак (3 зразки із 12), що може бути зумовлено підвищеним використанням тромбоцитів для коагуляції або їх міграцією до уражених тканин, зокрема легень. Гіперпротеїнемія у багатьох собак свідчить про запальні процеси, спричинені паразитарною інвазією, із середнім рівнем загального білка 83,4 ± 5,1 г/л, що перевищує норму. Гіпоальбумінемія спостерігалася у 6 собак, що свідчить про хронічну запальну відповідь. Лімфопенія була виявлена у 66,7 % собак, підтверджуючи негативний вплив паразитарної інвазії на імунну систему.

У процесі рентгенологічних досліджень було встановлено чітку залежність між рентгенологічними ознаками та важкістю дирофіляріозу у собак. Дослідження охоплювали детальний аналіз артеріальних змін, ураження легеневої паренхіми, а також морфологічні зміни серцево-судинної системи та грудної порожнини. Зокрема, оцінювалися розширення, звивистість та структурні зміни у легеневих артеріях. У більш тяжких випадках спостерігалася дилатація судин та втрата їхньої еластичності, що вказує на наявність проліферативного ендартеріїту. Ураження легеневої паренхіми характеризувалося ступенем інфільтрації, наявністю інтерстиціальних змін, ущільненням тканини легень та можливими новоутвореннями, спричиненими запальними процесами або тканинною реакцією на паразитарну інвазію. У тяжких випадках фіксували масивні ураження та зміни, що нагадують пухлинні маси.

Окрім цього, значна увага приділялася змінам серцевого силуету, зокрема збільшенню правого шлуночка та зміні розмірів серця загалом. У випадках з легеневою гіпертензією та кардіомегалією на пізніх стадіях було помітно посилення серцевого силуету на рентгенограмах. Також спостерігалися плевральні зміни, які включали накопичення плевральної рідини, що вказує на підвищений тиск у легеневих судинах та можливу серцеву недостатність. Зміни в розмірах правої легеневої артерії та розширення правих відділів серця також оцінювалися, оскільки вони є типовими для прогресуючого дирофіляріозу (рис. 1).



Рис. 1. Ознаки дилатації легеневої артерії, регургітація першого ступеня на клапані легеневої артерії, наявність гіперехогенних лінійних структур у правій гілці легеневої артерії

Ці рентгенологічні зміни дозволили систематизувати та розмежувати різні ступені важкості захворювання, що є важливим для діагностики та планування подальшого лікування собак, інвазованих *D. immitis*.

У нашому дослідженні ми розподілили 12 собак на дві групи по 6 тварин: контрольну та дослідну. Контрольній групі вводили лише меларсомін у дозі 2,5 мг/кг двічі – на 60-й та 90-й дні після початку лікування (табл. 2). Перед кожною ін'є кцією меларсоміну вводили дексаметазон у дозі 0,1-0,2 мг/кг внутрішньом'язово для зменшення ризику тромбоемболії. Стан собак контролювали під час лікування, але додаткових медикаментів або профілактичних засобів у контрольній групі не застосовували.

Таблиця 2
Порівняння використаних препаратів у контрольній та дослідній групах

Препарат	Дозування та спосіб застосування	Контрольна група	Дослідна група
Меларсомін	2,5 мг/кг, внутрішньом'язово	На 60-й і 90-й день	На 60-й, 90-й, і 91-й день
Преднізолон	0,5–1,0 мг/кг, перорально	-	За тиждень до першої ін'єкції, тривалість 4 тижні після кожної ін'єкції меларсоміну
Дексаметазон	0,1–0,2 мг/кг, внутрішньом'язово	Перед ін'єкціями меларсоміну	Перед ін'єкціями меларсоміну, перед моксидектином для профілактики анафілаксії
Моксидектин	Топічно	-	На 1-й, 30-й, та 90-й дні
Атерокард	2–4 мг/кг, перорально	-	Щодня для профілактики тромбоемболії
Квамател	0,5–2,0 мг/кг, один або два рази на день	-	Під час застосування преднізолону
Омепразол	0,5–1,0 мг/кг, один або два рази на день	-	Альтернатива квамателу під час застосування преднізолону
Хлоропірамін	0,5–1,0 мг/кг, внутрішньом'язово	-	Перед моксидектином, якщо є мікрофілярії
Доксициклін	10 мг/кг, двічі на день, перорально	-	Протягом 28 днів
Далтепарин натрію	100–150 МО/кг, підшкірно, раз на день	-	Протягом 10 днів між 60-м і 69-м днями

У дослідній групі ми використовували розширену схему лікування, що включала меларсомін у дозі 2,5 мг/кг тричі — на 60-й, 90-й та 91-й дні. Перед першою ін'єкцією меларсоміну, у разі наявності симптомів захворювання, собакам призначали преднізолон перорально у дозі 0,5-1,0 мг/кг за тиждень до початку лікування. Продовжували прийом преднізолону протягом 4 тижнів після кожної ін'єкції меларсоміну. На перший день лікування, відповідно до інструкцій, топічно застосовували моксидектин для знищення мікрофілярій. У разі наявності мікрофілярій перед початком основного лікування призначали антигістамінні препарати (хлоропірамін у дозі 0,5-1,0 мг/кг внутрішньом'язово) та глюкокортикоїди (дексаметазон у дозі 0,1–0,2 мг/кг внутрішньом'язово). Для профілактики тромбоемболії застосовували атерокард у дозі 2-4 мг/кг один раз на день орально, а для захисту шлунково-кишкового тракту від побічних ефектів преднізолону використовували квамател у дозі 0,5–2,0 мг/кг один або два рази на день, або омепразол у дозі 0,5–1,0 мг/кг з такою ж частотою. Також додавали пробіотики для підтримки здоров'я шлунково-кишкового тракту. Протягом 28 днів призначали доксициклін у дозі 10 мг/кг двічі на день для профілактики ускладнень. На 30-й та 90-й день проводили повторні дози моксидектину топічно. Між 60-м і 69-м днями для профілактики тромбоемболії вводили далтепарин натрію у дозі 100–150 МО/кг один раз на день підшкірно протягом 10 днів.

Результати лікування оцінювали через чотири місяці після початку терапії за допомогою досліджень на наявність мікрофілярій, а також через дев'ять місяців, використовуючи антигенний тест для точнішого виявлення мікрофілярій. Собаки, у яких були виявлені мікрофілярії, знаходилися під ретельним спостереженням в умовах інтенсивної терапії протягом 10 годин після першого застосування моксидектину для запобігання анафілактичним реакціям. У випадку собак без мікрофіляремії госпіталізація не була необхідною, однак було рекомендовано обмежити фізичну активність як під час лікування, так і після нього, щоб мінімізувати ризик ускладнень.

На 60-й та 90–91-й дні лікування, після введення меларсоміну, забезпечували госпіталізацію з обмеженням активності собак у клітці протягом 24 та 48 годин. Це дозволяло здійснювати постійний контроль за їхнім станом та оперативно реагувати на будь-які зміни їх стану. Протягом трьох днів після кожної ін'єкції меларсоміну проводили фізичне обстеження для виявлення можливих системних ускладнень, пов'язаних із посттерапевтичною реакцією. Такий ретельний підхід до лікування та контролю за станом здоров'я тварин сприяв максимальній ефективності терапії та значно знижував ризик ускладнень.

Під час терапії моксидектином у жодній із груп не було зареєстровано анафілактичних реакцій, навіть у собак із мікрофіляремією. Проте побічні ефекти виявлялися у процесі лікування доксицикліном. У дослідній групі дві собаки мали симптоми блювоти, анорексії та діареї. Симптоми були успішно усунуті після симптоматичної терапії та зниження дози доксицикліну з 10 мг/кг до 5 мг/кг двічі на день, що дозволило продовжити курс лікування без перерв.

У контрольній групі побічні реакції були виражені більш інтенсивно. Три собаки проявляли стійку діарею та анорексію, що вимагало повторної корекції доз препаратів. Серед цих собак також відзначалися епізоди блювоти після введення меларсоміну у двох випадках, які потребували додаткової підтримуючої терапії для усунення симптомів.

Після терапії меларсоміном у дослідній групі спостерігалися лише легкі побічні реакції, зокрема діарея у двох собак та періодична анорексія у однієї собаки, які самостійно минули протягом кількох днів. У контрольній групі чотири собаки (67 %) мали виражену блювоту, а у трьох спостерігалася діарея, що потребувала симптоматичного лікування протягом кількох днів.

Щодо місцевих реакцій на ін'єкції меларсоміну, у дослідній групі лише у двох собак відзначали незначне набрякання в місці ін'єкції, яке самостійно зникло через кілька тижнів. У контрольній групі у чотирьох собак спостерігалося значне набрякання та біль у місці введення препарату, що викликало дискомфорт протягом тижня.

Загальні результати терапії через чотири місяці після початку лікування показали відсутність мікрофілярій у всіх собак дослідної групи, підтверджену методом Кнотта, тоді як у контрольній групі в одного собаки все ще спостерігалися мікрофілярії, що вимагало додаткового курсу лікування. Через дев'ять місяців антигенний тест був негативним у всіх собак дослідної групи, підтверджуючи ефективність комплексної терапії. У контрольній групі тест також був негативним, проте клінічні ускладнення та часті побічні реакції свідчили про меншу ефективність та безпечність застосованої терапії у порівнянні з дослідною групою.

Мета нашого дослідження полягала у застосуванні удосконаленої схеми лікування з використанням триразового введення меларсоміну (Nelson et al., 2014) у поєднанні з препаратами для зменшення посттерапевтичних ускладнень, особливо під час терапії доксицикліном і меларсоміном. Іншими авторами також рекомендована подібна схема лікування дирофіляріозу собак (Nelson et al., 2018, 2020).

Результат лікування перевіряли шляхом проведення дослідження на мікрофілярії і антигени на 4-й і 9-й місяць після початку лікування, що рекомендовано іншими дослідниками (Nelson et al., 2014). Однак Maxwell et al. (2014) виявили, що у собак можуть циркулювати антитіла досить довго після лікування, що може призводити до хибно позитивних результатів при дослідженнях на антигени у цей час. Це явище пояснюється тим, що загиблі мікрофілярії можуть продовжувати вивільняти антигени у кровотік після їх загибелі (Maxwell et al., 2014). У останніх рекомендаціях щодо лікування дирофіляріозу контрольне дослідження на антиген рекомендовано через рік після початку лікування (Nelson et al., 2020).

У нашому дослідженні ми застосовували моксидектин як додаткову терапію до лікування меларсоміном. Цей макроциклічний лактон є безпечним і ефективним як профілактичний засіб проти мікрофілярій (Genchi et al., 2019). McCall et al. (2014) досліджували моксидектин в формі спот-он у собак з мікрофіляремією, експериментально інвазованих *D. immitis*, і не спостерігали жодних побічних реакцій. Bagi et al. (2017) також під час досліджень моксидектину на двадцяти двох собаках з мікрофіляремією не зареєстрували жодних анафілактичних реакцій. Легкі побічні реакцій на даний препарат було зареєстровано у нашому дослідженні у контрольній групі у якій не застосовували додаткову терапію. Однак відомо, що моксидектин інколи може спричиняти побічні реакції. Fok et al. (2010) повідомляли про слабкість, анорексію та нудоту у 4,5% досліджених собак інвазованих *D. repens* і пролікованих моксидектином. Оскільки інколи можуть виникати небажані реакції, спричинені застосуванням моксидектину, нами запропоновано попередньо застосовувати у пацієнтів з мікрофіляремією преднізолон і атерокард протягом одного тижня. Крім того, ми використовували глюкокортикоїди та антигістамінні препарати у перший день застосування моксидектину разом із тимчасовою госпіталізацією, як це раніше було рекомендовано при застосуванні івермектину (Bowman & Atkins 2009; Yoon et al., 2013; Ware, 2014; Nelson et al., 2020).

За гістологічними дослідженнями було встановлено, що мікрофілярії *D. immitis* можуть бути виявлені у різних органах, спричиняючи до прикладу легеневі гранульоматозні ураження, а також можуть спричиняти судинні ушкодження та інші зміни (Rawlings et al., 1982; Calvert & Losonsky, 1985; Ceribasi & Simsek, 2012). Дані дослідження підтверджують необхідність застосування супутньої терапії, а саме використання препарату атерокард як інгібітора агрегації тромбоцитів під час першого застосування моксидектину, що рекомендовано також іншими дослідниками (Yoon et al., 2013). Yoon et al. (2013) використовували антикоагулянт еноксапарин перед хірургічним видаленням дирофілярій з легеневої артерії для запобігання тромбоемболії. У нашому дослідженні ми його використали також після першої ін'єкції меларсоміну. Отже, ми можемо стверджувати, що дана терапія забезпечила відсутність ускладнень після застосування меларсоміну.

У інших дослідженнях також було повідомлено про ефективність моксидектину щодо дорослих особин, окрім мікрофілярій (Jacobson & DiGangi, 2021). У випадках описаних у цьому дослідженні, ефективність моксидектину і меларсоміну могла бути пояснена синергізмом дії, що забезпечило також 100 % одужання наших пацієнтів.

Доксициклін рекомендований до використання як частина комплексного лікування дирофіляріозу. Рекомендована доза (10 мг/кг двічі на день) за рекомендаціями Американського товариства серцевих гельмінтів (AHS) є відносно високою (Nelson et al., 2014, 2020) і може викликати побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Schulz et al. (2011) досліджували побічні ефекти доксицикліну у 386 собак під час терапії різних захворювань. У 18,3 % собак було зареєстровано кашель, діарею у 7 % та анорексію у 2,5 % собак. Крім того було досліджено біохімічні показники крові, і встановлено підвищення активності АлАТ у 39,4 % та підвищення активності АсАТ у 36,4 % випадків. Ми також реєстрували підвищення рівня ферментів печінки у деяких випадках, проте ми не проводили рутинне лабораторне обстеження всіх пацієнтів під час подальшого спостереження. У нашому дослідженні ми не реєстрували кашель як побічний ефект доксицикліну. Частота виникнення шлун-

ково-кишкових порушень у наших пацієнтів була вищою, ніж у дослідженнях Maxwell et al. (2014).

У нашому дослідженні кількість собак з місцевими реакціями була вищою, ніж у Максвелла та ін. (Maxwell et al., 2014). Однак у більшості наших пацієнтів спостерігалися лише легкі та тимчасові місцеві реакції без клінічної значущості. У наших пацієнтів не було виявлено абсцесів, на відміну від трьох випадків у Bagi et al. (2017). Меларсомін швидко всмоктується з м'язів (Vörös et al., 2022), однак неправильно введений препарат може спричинити параліч спинного мозку (Hettlich et al., 2003; Moore et al., 2013), тому важливо уникати цього за допомогою правильного утримання і техніки введення.

В літературі є різні думки щодо необхідності обмеження активності та седації собак під час ін'єкції меларсоміну. Запропоновано виконувати цю процедуру навіть без седації і в стоячому положенні тварин або використовувати анальгетики, такі як трамадол або гідрокодон (Ames & Atkins, 2020; Nelson et al., 2020). Bagi et al. (2017) використовували загальну анестезію, досягнуту комбінацією внутрішньовенно введених ксилозину, діазепаму і кетаміну. Одним із рекомендованих препаратів може бути буторфанол, синтетичний опіоїдний препарат, який має як седативний, так і анальгезуючий ефекти з мінімальними кардіоваскулярними побічними ефектами (Vin Veterinary Drug Handbook, 2021). Однак у нашому дослідженні ми вводили препарат без седації, а лише з фіксацією тварин.

Системні реакції організму за використання меларсоміну були не частими у нашому дослідженні. Анорексія та діарея могли бути викликані меларсоміном. У однієї собаки спостерігався незначний і тимчасовий кашель після введення меларсоміну. Це могло бути спричинено незначною тромбоемболією через загиблих паразитів або як побічний ефект самого препарату (Hoch & Strickland, 2008; Bowman & Atkins, 2009). Дуже рідко серед ускладнень може спостерігатися еозинофільний пневмоніт і пневмоторакс. Ми не реєстрували дані явища під час наших досліджень. Згідно з літературними даними, попередня терапія зазначених ускладнень дозволяє специфічне лікування дирофіляріозу навіть у важко хворих пацієнтів. Таким чином, повне клінічне одужання може бути досягнуто у більшості цих собак. Вони можуть мати гарну якість життя, однак їх фізична активність може бути дещо обмежена щодо інтенсивних навантажень. В окремих випадках пульмональна тромбоемболія і правошлуночкова недостатність можуть потребувати більш тривалої підтримуючої терапії.

Висновки

Результати підтвердили ефективність вдосконаленої терапевтичної схеми з трьохразовим введенням меларсоміну в комбінації з доксицикліном, що забезпечувало надійний контроль за інвазією та мінімізацію ускладнень.

Перспективи подальших досліджень включають розширене вивчення довгострокових ефектів вдосконаленої терапії дирофіляріозу, зокрема впливу на загальний стан здоров'я собак та ризик рецидивів після завершення лікування. Крім того, важливим є вивчення ефективності терапії при різних стадіях захворювання та тестування нових комбінацій препаратів для зменшення побічних ефектів і покращення результатів лікування.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Adebayo, O. O., Akande, F. A., & Adenubi, O. T. (2020). Canine dirofilariasis: A case report and review of the literature. Folia Veterinaria, 64(3), 75–81. DOI: 10.2478/fv-2020-0029.

Alsarraf, M., Levytska, V., Mierzejewska, E. J., Poliukhovych, V., Rodo, A., Alsarraf, M., Kavalevich, D., Dwużnik-Szarek, D., Behnke, J. M., & Bajer, A. (2021). Emerging risk of Dirofilaria spp. infection in Northeastern Europe: high prevalence of Dirofilaria repens in sled dog kennels from the Baltic countries. Scientific reports, 11(1), 1068. DOI: 10.1038/s41598-020-80208-1.

Ames, M. K., & Atkins, C. E. (2020). Treatment of dogs with severe heartworm disease. Veterinary Parasitology, 283, 109131. DOI: 10.1016/j.vetpar.2020.109131.

Bagi, F., Vörös, K., & Túri, Á. (2017). Preliminary experiences of the diagnosis and complex treatment of canine heartworm disease: 38 cases. Magyar Állatorvosok Lapja, 139, 203–213.

Bowman, D. D., & Atkins, C. E. (2009). Heartworm biology, treatment, and control. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 39(6), 1127–vii. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.06.003.

Calvert, C. A., & Losonsky, J. M. (1985). Occult heartworm-disease associated allergic pneumonitis. Journal of the American Veterinary Medical Association, 186, 1097–1098.

Capelli, G., Genchi, C., Baneth, G., Bourdeau, P., Brianti, E., Cardoso, L., Danesi, P., Fuehrer, H. P., Giannelli, A., Ionică, A. M., Maia, C., Modrý, D., Montarsi, F., Krücken, J., Papadopoulos, E., Petrić, D., Pfeffer, M., Savić, S., Otranto, D., Poppert, S., … Silaghi, C. (2018). Recent advances on Dirofilaria repens in dogs and humans in Europe. Parasites & vectors, 11(1), 663. DOI: 10.1186/s13071-018-3205-x.

Cazaux, N., Meder, A. R., Calvo, C., Bertoldi, G., Miguel, C., & Harfield, L. (2019). Dirofilariasis canina: Una parasitosis emergente favorecida por el cambio climático. Ciencia Veterinaria, 21(1), 69–80. DOI: 10.19137/cienvet-201921105.

Ceribasi, A. O., & Simsek, S. (2012). Histopathologic effects of Dirofilaria immitis microfilaria on internal organs of dog confirming by PCR technique. Iranian Journal of Parasitology, 7(2), 103–107. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109954.

Ciuca, L., Caruso, V., Illiano, S., Bosco, A., Maurelli, M. P., & Rinaldi, L. (2023). Emerging risk of Dirofilaria spp. infection in shelter dogs in southern Italy. Frontiers in Veterinary Science, 10, 1112036. DOI: 10.3389/fvets.2023.1112036.

Fok, É., Jacsó, O., Szebeni, Z., Győrffy, A., Sükösd, L., Lukács, Z., & Schaper, R. (2010). Elimination of Dirofilaria (syn. Nochtiella) repens microfilariae in dogs with monthly treatments of moxidectin 2.5%/imidacloprid 10% (Advocate, Bayer) spot-on. Parasitology Research, 106(5), 1141–1149. DOI: 10.1007/s00436-010-1783-4.

Genchi, M., Vismarra, A., Lucchetti, C., Viglietti, A., Crosara, S., Gnudi, G., Quintavalla, C., Schaper, R., & Kramer, L. (2019). Efficacy of imidacloprid 10%/moxidectin 2.5% spot on (Advocate®, Advantage Multi®) and doxycycline for the treatment of natural Dirofilaria immitis infections in dogs. Veterinary parasitology, 273, 11–16. DOI: 10.1016/j.vetpar.2019.07.011.

Hettlich, B. F., Ryan, K., Bergman, R. L., Marks, S. L., Lewis, B. C., Bahr, A., Coates, J. R., Mansell, J., & Barton, C. L. (2003). Neurologic complications after melarsomine dihydrochloride treatment for Dirofilaria immitis in three dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 223(10), 1456–1434. DOI: 10.2460/javma.2003.223.1456.

Hoch, H., & Strickland, K. (2008). Canine and feline dirofilariasis: prophylaxis, treatment, and complications of treatment. Compendium (Yardley, PA), 30(3), 146–152. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18409141.

Jacobson, L. S., & DiGangi, B. A. (2021). An accessible alternative to melarsomine: ‘‘Moxi-doxy’’ for treatment of adult heartworm infection in dogs. Frontiers in Veterinary Science, 8, 702018. DOI: 10.3389/fvets.2021.702018.

Kryvoruchenko, D. O. (2022). Biokhimichni pokaznyky syrovatky krovi sobak khvorykh na dyrofiliarioz. Scientific Progress & Innovations, 1, 164–170. DOI: 10.31210/visnyk2022.01.21 (in Ukrainian).

Laidoudi, Y., Medkour, H., Tahir, D., Dahmana, H., Marié, J.-L., Varloud, M., Mediannikov, O., & Davoust, B. (2021). Field evaluation of preventive efficacy of monthly multimodal prophylactic treatment (Milbactor® and Vectra® 3D) against Dirofilaria spp. in dogs. Parasitologia, 1(3), 130–136. DOI: 10.3390/parasitologia1030014.

Maxwell, E., Ryan, K., Reynolds, C., & Pariaut, R. (2014). Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011: 50 cases. Veterinary parasitology, 206(1-2), 71–77. DOI: 10.1016/j.vetpar.2014.05.033.

McCall, J. W., Arther, R., Davis, W., & Settje, T. (2014). Safety and efficacy of 10% imidacloprid+2.5% moxidectin for the treatment of Dirofilaria immitis circulating microfilariae in experimentally infected dogs. Veterinary parasitology, 206(1-2), 86–92. DOI: 10.1016/j.vetpar.2014.09.011.

Moore, S. A., Mariani, C. L., Van Wettere, A., & Borst, L. B. (2013). Chronic compressive myelopathy and progressive neurologic signs associated with melarsomine dihydrochloride administration in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association, 49(6), 389–393. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-5911.

Nahorna, L. V., & Nehreba, Yu. V. (2022). Epizootolohichnyi monitorynh dyrofiliariozu sobak u Sumskii oblasti. Naukovo-tekhnichnyi biuleten DNDKI veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok, 23(1), 98–104. DOI: 10.36359/scivp.2022-23-1.14 (in Ukrainian).

Nelson, C. T., McCall, J. W., Jones, S., & Moorhead, A. (Eds.). (2014). Current canine guidelines for the prevention, diagnosis, and management of heartworm (Dirofilaria immitis) infection in dogs (Revised July 2014).

Nelson, T. C., McCall, J. W., Jones, S., & Moorhead, A. (Eds.). (2018). Prevention, diagnosis, and management of heartworm infection in dogs, 2018.

Nelson, T. C., McCall, J. W., Jones, S., & Moorhead, A. (Eds.). (2020). Current canine guidelines for the prevention, diagnosis, and management of heartworm (Dirofilaria immitis) infection in dogs (Reviewed and updated November 13, 2020). Retrieved on May 8, 2021.

Paliy, A. P., Sumakova, N. V., Pavlichenko, O. V., Palii, A. P., Reshetylo, O. I., Kovalenko, L. M., Grebenik, N. P., & Bula, L. V. (2022). Monitoring of animal dirofilariosis incidence in Kharkiv region of Ukraine. Zoodiversity, 56(2), 153–164. DOI: 10.15407/zoo2022.02.153.

Rawlings, C. A., Dawe, D. L., McCall, J. W., Keith, J. C., & Prestwood, A. K. (1982). Four types of occult Dirofilaria immitis infection in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 180(11), 1323–1326. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7096174.

Salamatin, R., Pavlikovska, T., Sagach, O., Nikolayenko, S., Kornyushin, V., Kharchenko, V. & Gołąb, E. (2013). Human dirofilariasis due to dirofilaria repens in ukraine, an emergent zoonosis: epidemiological report of 1465 cases. Acta Parasitologica, 58(4), 592–598. DOI: 10.2478/s11686-013-0187-x.

Schulz, B. S., Hupfauer, S., Ammer, H., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2011). Suspected side effects of doxycycline use in dogs - a retrospective study of 386 cases. The Veterinary record, 169(9), 229. DOI: 10.1136/vr.d4344.

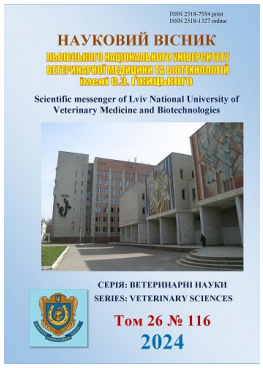
VIN Veterinary Drug Handbook (2021). URL: https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?pid=13468.

Vörös, K., Becker, Z., Dudás Györki, Z., Schulze Gronover, B., & Szalay, F. (2022). Ultrasonography of the paralumbar muscles as a new aid during melarsomine treatment in canine heartworm disease. Description and illustration of the method - A preliminary study. Acta veterinaria Hungarica, 70(4), 263–268. DOI: 10.1556/004.2022.00034.

Ware, A. (2014). Heartworm disease. In Nelson, R. W., & Couto, C. G. (Eds.), Small animal internal medicine (5th ed., pp. 173-189).

Yoon, W. K., Choi, R., Lee, S. G., & Hyun, C. (2013). Comparison of 2 retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. Journal of veterinary internal medicine, 27(3), 469–473. DOI: 10.1111/jvim.12079.

Zhang, Y. (2022). The understanding of heartworm disease: Diagnosis and treatments. AIP Conference Proceedings, 2589(1), 020010. DOI: 10.1063/5.0117648.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11616
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:612.11:636-711.001:636.7

Evaluation of the rehabilitation potential of dogs in the shelter according to the dynamics of blood indicators and physiological parameters

O. P. Tymoshenko✉, V. V. Sydelov

State University of Biotechnology, Kharkiv, Ukraine

Article info

Received 25.09.2024
Received in revised form 28.10.2024
Accepted 29.10.2024

State University of Biotechnology, Alchevsky str., 44, Kharkiv, 61002, Ukraine.
Tel.: +38-050-220-94-19
E-mail: lisitskaya1940gmail.com

Tymoshenko, O. P., & Sydelov, V. V. (2024). Evaluation of the rehabilitation potential of dogs in the shelter according to the dynamics of blood indicators and physiological parameters. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 109–117. doi: 10.32718/nvlvet11616

The aim of this work was to evaluate the criteria for adaptation of dogs to a two-month stay in a shelter for homeless animals. We investigated 11 clinically healthy dogs that were selected. We determined: body weight, 18 biochemical indicators in blood serum and 13 hematological tests. The animals were examined at time of arrival at the shelter and after 1 and 2 months of stay in it. In the blood samples, indicators of erythrocyte and leukocytopoiesis were determined. Based on the obtained data, 5 leukocyte indices were calculated. During admission to the shelter, it was established that some of the dogs had subclinical health disorders. The average live weight of animals (22.67 ± 2.16 kg) fluctuated within significant limits (10.0–34.2 kg). Tendency to increase body weight was observed after 2 months. It was found that at the time of admission to the shelter, a significant part of the indicators of erythro- and leukocytopoiesis exceeded the reference norms. There was a decrease in the concentration of albumin, urea, glucose, cholesterol, an increase in the level of total protein at the expense of globulins, total bilirubin, the activity of ALT, AST, GHT, alkaline phosphatase, and LDH. During the 1-month stay in the shelter, not all of the specified criteria reach the values of the relevant norms. After 2 months, there is a complete recovery of the health of the dogs according to clinical and physiological parameters, as well as according to blood parameters. In general, there is a positive dynamic of biochemical tests after 2 months of the animals staying in the shelter: on the day of arrival of the dogs, 72.2 % deviations of biochemical indicators from normal values were recorded, after 1 month of keeping the animals in the shelter – 22.2 %, after 2 months of keeping – 5.55 %. This term can be considered sufficient to realize the rehabilitation potential of dogs. The results obtained in this study should be implemented in the practical activities of shelters for animals in order to objectively assess the state of their health, based on scientifically based terms of stay of animals in shelters and the length of time for their full functional adaptation.

Key words: *shelter medicine, adaptation, blood morphology, biochemical tests.*

Оцінка реабілітаційного потенціалу собак у притулку за динамікою показників крові та фізіологічних параметрів

О. П. Тимошенко✉, В. В. Сидельов

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

Метою даної роботи було обґрунтування критеріїв адаптації собак до двомісячного перебування у притулку для безхатніх тварин. Було відібрано 11 клінічно здорових собак. Визначені: жива вага, 18 біохімічних показників у сироватці крові і 13 гематологічних тестів. Тварин обстежували на час надходження у притулок і через 1 та 2 місяці перебування у ньому. У зразках крові визначали показники еритроцито- та лейкоцитопоезу. За одержаними даними проводили обчислення 5-и лейкоцитарних індексів. Під час надходження до притулку було встановлено, що частина собак мала субклінічні розлади здоров'я. Середній показник живої ваги тварин (22,67 ± 2,16 кг) коливався у значних межах (10,0–34,2 кг). Через 2 місяці спостерігалася тенденція до збільшення живої маси. Виявлено, що на час надходження у притулок значна частина показників еритро- та лейкоцитопоезу виходила за

межі референтних норм. Спостерігалось зниження концентрації альбуміну, сечовини, глюкози, холестеролу, підвищення рівня загального білка за рахунок глобулінів, загального білірубіну, активності АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної фосфатази, ЛДГ. Протягом 1 перебування у притулку не всі вказані критерії досягають значень відповідних норм. Через 2 місяці спостерігається повне відновлення стану здоров'я собак за клінічними і фізіологічними параметрами, а також за показниками крові. Загалом спостерігається позитивна динаміка біохімічних тестів через 2 місяці перебування тварин у притулку: у день надходження собак зафіксували 72,2 % відхилень біохімічних показників від значень норми, через 1 місяць утримання тварин у притулку – 22,2 %, через 2 місяці утримання – 5,55 %. Цей термін можна вважати достатнім для реалізації реабілітаційного потенціалу собак. Результати, отримані в цьому дослідженні, доцільно впроваджувати у практичну діяльність притулків для тварин з метою об'єктивного оцінювання стану їхнього здоров'я, спираючись на науково обґрунтовані терміни перебування тварин у притулках і тривалість часу для їх повної функціональної адаптації.

Ключові слова: *медицина притулків, адаптація, морфологія крові, біохімічні тести.*

Вступ

Ветеринарна медицина у притулках – це один з напрямів у ветеринарній медицині, що дуже швидко розвивається. Оскільки об'єктом для ветеринарних лікарів стають тварини, які не мали або втратили власників, підхід до догляду за ними, піклування про їхній добробут і проведення досліджень, що спрямовані на його підвищення, потребують іншого підходу, ніж для звичайних домашніх улюбленців (Hawes et al., 2020; Hurley, 2022).

Цей напрям може стосуватися приблизно 75 % собак у всьому світі, що підпадають під категорію "вільно бродячі собаки", тобто ті, що не обмежені в пересуванні, чи не перебувають під наглядом господарів постійно або можуть взагалі не мати їх. При цьому світова популяція собак (*Canis Lupus Familiaris* L., 1758) оцінюється приблизно в 700 мільйонів. У місцевості, де з великою щільністю живуть вільно бродячі собаки, їх присутність чинить значні наслідки для дикої природи, добробуту та громадського здоров'я, а також впливає на якість життя самих бродячих собак (Hughes & Macdonald, 2013).

У результаті систематичного та багатопричинного збільшення кількості бродячих собак, що стало соціальною та економічною проблемою, пов'язаною з витратами на стратегії контролю популяції та зоонозних ризиків, були розроблені програми для переведення бродячих собак до притулків, що в подальшому зробилось стратегією, якою послуговуються в урядах багатьох країн (Mota-Rojas et al., 2021). На даний момент у світі одним з основних стратегій контролю популяції вільно бродячих собак є утримання їх у притулках на короткий чи довгий термін на ряду з програмами "відлову–кастрації–випуску" (Smith et al., 2019; Rodriguez et al., 2022). Тому медицина притулків у світі є затребуваною дисципліною, що прямо впливає на добробут популяції тварин у притулку і вимагає іншого підходу, ніж той, що використовують під час догляду за тваринами, які мають господаря.

На даний проміжок часу, в Україні, навіть враховуючи прийняті урядові рішення та деякі позитивні зміни в напрямку добробуту притулків (Наказ "Про затвердження Положення про притулок для тварин" від 15.10.2010 № 439), недостатньо наукової інформації щодо стану медицини притулків та її досягнень (Jensen et al., 2020). Залишаються невирішеними багато питань щодо притулків у соціально-економічних умовах сучасності.

Відсутність науково обґрунтованих критеріїв оцінювання реабілітаційного потенціалу, критеріїв стану здоров'я тварин під час потрапляння і подальшого перебування у притулках обумовлює актуальність дослідження цієї теми в умовах притулків України.

Оскільки медицина притулків є порівняно новим напрямом досліджень, що дуже швидко розвивається, на даний момент виділяється декілька тем, на які спрямована основна маса досліджень. Темам трудової діяльності людей у притулках присвячений недавній огляд літератури з точки зору інституційної етнографії, де оглянуто літературу, присвячену медицині притулків за останні десятиліття (Koralesky et al., 2023).

Загалом спеціалістам багато чого ще потрібно зробити для розробки сучасної концепції щодо оптимізації стану здоров'я тварин у притулках. І однією з ключових проблем, рішення якої впливає на стан здоров'я тварин і якій присвячено багато публікацій, є соціально-економічні і психологічні причини надходження тварин у притулки (Carter & Taylor, 2020; Jacobetty et al., 2020; Reese, 2024). Ряд університетів за кордоном складають спеціальні програми, які допомагають співпрацювати з притулками для розробки концепцій довготривалого добробуту за різних умов соціально-економічного і природнього характеру в різних країнах світу (Arruda et al., 2020; Raudies et al., 2021; do Amaral Gurgel Galeb et al., 2022), а також розробки протоколів оцінки, згідно з якими можна буде визначити напрями подальшого удосконалення існуючих концепцій (Berteselli et al., 2019).

Іншими напрямами досліджень у цих університетах є оцінка критичних проблем притулків і аналіз повноцінності виконання ними їхніх функцій (Sandøe et al., 2019; Horecka & Neal, 2022), факторів втоми у працівників цих закладів (Levitt & Gezinski, 2020), а також характеристики собак, що впливають на їх вибір людьми коли їх забирають з притулку (Voslarova et al., 2019; Nakamura et al., 2020).

Притулки є стресовим середовищем для новоприбулих собак, де їх життя наповнене різкими змінами порівняно з тим середовищем, де вони перебували до цього. Для оцінки ступеня стресової реакції собак в дослідженнях використовують різні методи: співвідношення кортизол/креатинін в сечі за різних умов (Gunter et al., 2019), дослідження поведінки і активності за допомогою відеоаналізу (Byosiere et al., 2022), акселерометра (van der Laan et al., 2023) та інші.

Після періоду адаптації, коли тварині повністю або частково акліматизувалися до нового середовища,

постає питання об'єктивної оцінки їхнього добробуту, що є темою, яка активно обговорюється через складність залучених систем притулків, неоднозначність визначення параметрів оцінки і навичок адаптації окремих собак. На жаль, на даний момент цьому присвячено недостатньо досліджень, а ті, що є, сконцентровані на фізіологічних і обмежено імунологічних параметрах (Protopopova, 2016; Righi et al., 2019). Дослідження повноти цієї адаптації, часу, за який вона відбувається в різних тварин, потребує розробки більш об'єктивних критеріїв, ніж існуючих.

Мета дослідження

Обґрунтування критеріїв адаптації собак до 2-місячного перебування у притулку для безхатніх тварин в Україні.

Завдання дослідження. Оцінити стан здоров'я собак під час надходження у притулок, через 1 та 2 місяці перебування у ньому, використовуючи показники морфології крові, комплекс лейкоцитарних індексів і визначення низки біохімічних тестів з урахуванням результатів клінічних досліджень.

Матеріал і методи досліджень

Із загальної кількості новоприбулих собак на базі притулку для тварин за допомогою випадкової вибірки відібрано і обстежено 11 клінічно здорових собак різної статі і віку, з яких сформовано дослідну групу. Після дослідження екстер'єру тварин, їх поведінки, були відібрані особини зі спокійними реакціями на зовнішні подразники. Собаки перебували на однаковому раціоні "Club 4 Paws Premium Adult All Breeds Lamb & Rice". Визначений приблизний вік тварин, жива маса, проведено вимірювання 18 біохімічних показників у сироватці крові і 13 гематологічних тестів. Тварин обстежували тричі: на час надходження у притулок, через 1 і 2 місяці перебування у ньому.

Дослідження виконані відповідно до закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження", положення 3R згідно із загальними принципами експериментів на тваринах, що ухвалені на "І Національному конгресі з біоетики" і узгоджені із положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших цілей.

Відбирали 3 мл крові натщесерце із вени передпліччя і збирали в 1 мл вакуумні пробірки з кришкою фіолетового кольору, що містить K_2ЕДТА, а також 3,5 мл пробірки з кришкою жовтого кольору, що містить розділюючий гель і активатор згортання. Через 30–60 хв жовту пробірку центрифугували при 3200 об/хв, 10 хв для отримання сироватки. У зразках крові визначали показники еритроцито- та лейкоцитопоезу. Приготування мазків крові проводили стандартним методом, їхню фіксацію та фарбування виконували за допомогою готового набору фарб "Лейкодіф 200 (LDF 200)". Кількість клітин визначали на гематологічному аналізаторі "LabAnalyt–2900 Vet Plus". Підрахунок співвідношення різних видів лейкоцитів у зафарбованих мазках крові здійснювали стандартним методом за допомогою мікроскопа "Bioblue.Lab BB.1152" (окуляр×10, об'єктив×100). За одержаними даними проводили обчислення п'яти лейкоцитарних індексів. За їх змінами можна робити висновки щодо характеру запального процесу, ступеня тяжкості патології, стресового впливу і загального стану імунної системи.

Індекс імунореактивності: ІІР = (лімфоцити + еозинофіли)/моноцити.

Індекс зсуву лейкоцитів крові: ІЗЛК = (еозинофіли + базофіли + мієлоцити + метамієлоцити + паличкоядерні + сегментоядерні)/(моноцити + лімфоцити).

Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів: ІСНЛ = (паличкоядерні + сегментоядерні)/ лімфоцити.

Індекс адаптації за Гаркаві: ІГ = лімфоцити/сегментоядерні нейтрофіли.

Індекс реактивної відповіді нейтрофілів: ІРВН = (паличкоядерні х сегментоядерні)/(лімфоцити + моноцити) × еозинофіли.

У сироватці крові за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора "LabAnalyt SA" визначали: загальний білок, альбумін, сечовину, креатинін, глюкозу, холестерол, аспартатамінотрансферазу(АсАТ), аланінамінотрансферазу (АлАТ), альфа-амілазу, гамма-глутамілтрансферазу (ГГТ), лужну фосфатазу(ЛФ), загальний білірубін, Калій, загальний Кальцій, неорганічний Фосфор, креатинфосфокіназу(КФК), лактатдегідрогеназу (ЛДГ) за загальновідомими методиками (Levchenko et al., 2010). Глобулін розраховували за формулою: Глобулін = загальний білок – альбумін.

Розрахунки проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel 2021 з визначенням середньоарифметичного (M), середньої помилки (m), лімітів (Lim) ряду та довірчих інтервалів (ДІ), розрахованих за формулою ДІ = M ± mt з урахуванням значення n (для $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що середній показник живої ваги собак на час надходження у притулок коливався у значних межах. Ця різниця зумовлена тим, що популяція собак доволі гетерогенна у плані розміру і живої маси, навіть серед метисів.

Оцінюючи стан цієї групи собак, встановили, що через 1 місяць перебування у притулку достовірного зростання показника живої маси тварин за цей період досягнути не вдалось (табл. 1).

Через 2 місяці перебування у притулку спостерігалася тенденція до збільшення середнього показника живої маси собак, адже відбувалось зростання значень його як мінімальних, так і максимальних лімітів, проте статистично достовірного зростання живої маси не було зафіксовано, що, можливо, обумовлене значним розкидом показників живої ваги в різних за розмірами тварин. Проте це не дозволяє вважати процес адаптації тварин у притулку повністю завершеним і спонукає до пошуку більш об'єктивних науково обґрунтованих критеріїв оцінки їх реабілітаційного потенціалу.

Тому для подальшої оцінки стану здоров'я тварин були проведені гематологічні дослідження з підрахунком лейкоцитарної формули крові собак. Показники на момент потрапляння у притулок, через 1 і 2 місяці перебування у ньому наведені у таблиці (табл. 2).

Виявлено, що на час надходження у притулок більша частина показників еритро- та лейкоцитопоезу виходила за межі референтних норм, що видно за порівняння лімітів досліджених показників із верхньою і нижньою межами відповідних.

Аналіз одержаних даних вказує на тенденцію до зростання кількості лейкоцитів, моноцитів, сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів, зменшення еритроцитів і гематокриту, що свідчить про наявність у більшої частини тварин запального процесу і анемії (еозинофілія спостерігалась у двох тварин за весь час спостереження: в однієї собаки під час первинного обстеження і в іншої – через 2 місяці спостереження; це свідчить про алергічну реакцію, що може бути спричинена гельмінтною інвазією).

Таблиця 1

Показники живої маси у клінічно здорових собак під час перебування у притулку протягом двох місяців (кг)

Групи тварин	Клінічно здорові собаки, n = 11, *перше обстеження на час надходження тварин у притулок*		Клінічно здорові собаки, n = 11, *друге (через 1 місяць) обстеження під час перебування у притулку*		Клінічно здорові собаки, n = 11, *третє (через 2 місяці) обстеження під час перебування у притулку*	
Показники	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ
Жива маса	22,67 ± 2,16 10,0–34,2	17,92– 27,42	25,45 ± 2,20 13,6–36,6	20,61– 30,29	28,41 ± 2,23 15,4–39,1	23,50– 33,32

Таблиця 2

Показники еритро- та лейкоцитопоезу у клінічно здорових собак під час перебування у притулку протягом двох місяців, n = 11

Групи тварин	Перше обстеження на час надходження тварин у притулок		Друге обстеження, через 1 місяць під час перебування у притулку		Третє обстеження, через 2 місяці під час перебування у притулку		Референтна норма
Показники	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ	
Лейкоцити, 10^9/л	17,81 ± 1,85 5,6–**25,6**	13,74– **21,88**	13,35 ± 0,82 7,7–16,7	11,54– 15,15	13,67 ± 0,62 8,9–15,8	12,31– 15,04	5,0–17,0
Лімфоцити, 10^9/л	2,72 ± 0,48 **0,39**–5,51	1,66– 3,77	3,53 ± 0,21 2,61–4,58	3,06– 3,99	3,58 ± 0,21 2,8–4,71	3,13–4,04	0,8–7,0
Еозинофіли, 10^9/л	0,46 ± 0,32 0–**3,56**	0–1,16	0,18 ± 0,05 0–0,61	0,07– 0,29	0,47 ± 0,25 0–**2,87**	0–1,01	0–1,6
Базофіли, 10^9/л	0,03 ± 0,03 0–0,35	0–0,09	0 0	0	0 0	0	0–0,26
Моноцити, 10^9/л	0,43 ± 0,22 0–**2,54**	0–0,91	0,24 ± 0,07 0–0,77	0,08– 0,39	0,21 ± 0,05 0–0,54	0,1–0,32	0–1,0
Сегментоядерні нейтрофіли, 10^9/л	13,29 ± 1,66 5,04–**22,35**	9,63– **16,94**	8,95 ± 0,65 4,62–**11,02**	7,52– 10,38	9,24 ± 0,46 5,78–**11,37**	8,24– 10,24	3,0–10,7
Паличкоядерні нейтрофіли, 10^9/л	0,75 ± 0,26 0–**2,54**	0,17– **1,32**	0,16 ± 0,04 0–**0,31**	0,07– 0,24	0,13 ± 0,04 0–**0,47**	0,03–0,23	0–0,3
Еритроцити,·10^{12}/л	5,47 ± 0,31 **4,0**–6,7	**4,78**– 6,15	***6,79 ± 0,21*** 5,9–7,9	6,32– 7,25	***7,38 ± 0,16*** 6,6–8,2	7,03–7,74	5,5–8,5
Гемоглобін, г/л	125,27 ± 4,9 110–167	114,5– 135,9	***149,64 ± 3,3*** 130–166	142,4– 156,9	***169,55 ± 3,9*** 137–180	161,1– 178,0	110–190
Гематокрит, %	34,49 ± 2,63 **22,8**–44,9	**28,7**– 40,3	***43,97 ± 1,53*** **36,1**–52,0	40,6– 47,3	***49,26 ± 1,23*** 44,2–54,6	46,6–51,9	39–56
Середній об'єм еритроцита, фл	62,36 ± 1,32 **57**–67	**59,45**– 65,26	64,73 ± 0,66 **61**–68	63,27– 66,18	***66,73 ± 0,62*** 64–70	65,36– 68,09	62–72
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	23,32 ± 0,99 20,0–**30,0**	21,14– **25,49**	22,33 ± 1,01 **16,9–27,2**	20,10– 24,55	23,11 ± 0,75 **16,7–25,5**	21,46– 24,75	20–25
Тромбоцити, 10^9/л	270,7 ± 23,4 189–452	219,3– 322,14	278,8 ± 18,5 182–405	238,1– 319,5	323,5 ± 19,4 218–405	280,9– 366,03	150–460

Примітка: показники, мінімальні і максимальні значення яких визначені жирним шрифтом, виходять за межі відповідних референтних норм. Показники, визначені курсивом і жирним шрифтом, достовірно відрізняються від вихідних даних (перше обстеження)

Через 1 місяць перебування у притулку в собак виявлено статистично доведене збільшення кількості еритроцитів і гемоглобіну ($P \leq 0,05$), а також показника гематокриту порівняно з початком досліду. Це, найімовірніше, пов'язане з нормалізацією раціону і проведенням відповідного лікування. На відміну від

попереднього терміну – за результатами вимірювання в собак не встановлено жодного випадку лейкоцитозу, хоча в поодиноких випадках ще зберігалося незначне збільшення загальної кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів. У деяких тварин ще виявляли ознаки анемії, а саме: зменшений гематокрит, знижений показник середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та середнього об'єму еритроцита.

Загалом через 1 місяць утримання собак у притулку спостерігається зменшення кількості відхилень від норми гематологічних показників, що свідчить про позитивні адаптаційні зміни в організмі тварин до умов утримання і про поліпшення їх загального стану.

Слід звернути увагу, що через 2 місяці перебування собак у притулку виявлено статистично достовірне збільшення показників саме "червоної крові" – вмісту гемоглобіну порівняно як з початком досліду, так і з попереднім терміном спостережень. Також порівняно з першим вимірюванням статистично збільшилася кількість еритроцитів, гематокриту і середнього об'єму еритроцита ($P \leq 0,05$). Тобто головною проблемою цих тварин на час надходження у притулок була доведена наявність анемії, розвиток якої було припинено за рахунок зміни умов утримання і годівлі.

Що ж стосується показників лейкоцитограми через 2 місяці, то лише у 18,1 % тварин був виявлений сегментоядерний нейтрофільоз і у 9,0 % тварин незначне збільшення паличкоядерних нейтрофілів. Це можна пов'язати з наявністю в цей період так званої "адреналінової лейкограми" або залишків незначного запалення.

Отже, на час третього вимірювання спостерігається стовідсоткова позитивна динаміка показників еритропоезу і більшості показників лейкограми, незважаючи на поодинокі відхилення, що свідчить про адаптацію тварин до відповідних умов утримання упродовж 2-місячних спостережень.

Як додаткові ранні діагностичні маркери ендотоксикозу, стресового впливу чи порушення імунореактивності у тварин були використані лейкоцитарні індекси. Загальновідомо, зміни умов утримання і складу раціону, ведуть до їх змін.

Результати їх розрахунків на момент потрапляння собак у притулок та через 1 і 2 місяці наведені в таблиці (таблиця 3).

Таблиця 3

Лейкоцитарні індекси собак під час перебування у притулку протягом двох місяців, n = 11

Групи тварин	Перше обстеження на час надходження тварин у притулок		Друге обстеження, через 1 місяць підчас перебування у притулку		Третє обстеження, через 2 місяці підчас перебування у притулку	
Показники	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ
Індекс імунореактивності	12,31 ± 3,7 0–31,41	4,16– 20,46	11,19 ± 3,44 0–36,55	3,62– 18,76	17,78 ± 4,33 0–44,15	8,26– 27,31
Індекс зсуву лейкоцитів крові	6,07 ± 1,11 1,66–11,83	3,63– 8,5	***2,46 ± 0,14*** 1,78–3,34	**2,15– 2,78**	***2,66 ± 0,16*** 2,06–3,97	**2,3– 3,01**
Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів	9,68 ± 3,74 1,63–45,21	1,47– 17,9	2,61 ± 0,19 1,86–4,05	2,2– 3,03	2,66 ± 0,11 2,0–3,15	2,41– 2,91
Індекс адаптації за Гаркаві	0,24 ± 0,06 0,02–0,62	0,12– 0,36	0,41 ± 0,03 0,25–0,56	0,35– 0,47	***0,39 ± 0,02*** 0,32–0,51	**0,36– 0,43**
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів	22,09 ± 10,5 0,29–120,4	0– 45,29	2,73 ± 0,43 1,13–5,53	1,8– 3,67	2,02 ± 0,54 0,14–6,61	0,84– 3,21

Примітка: показники, значення яких визначені жирним шрифтом, достовірно відрізняються ($P \leq 0,05$) від початкових. Показники, визначені курсивом і жирним шрифтом, достовірно відрізняються від вихідних даних (перше обстеження)

За результатами досліджень – через 1 місяць під час перебування у притулку порівняно з вихідними даними спостерігалось достовірне зменшення Індексу зсуву лейкоцитів крові у 2,47 раза ($P < 0,05$), що свідчить про зменшення інтенсивності запальної реакції, випадки якої виявлялись в частини тварин на час надходження у притулок. Також простежувалась тенденція до зниження рівня Індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів через зростання кількості лімфоцитів і зменшення нейтрофілів у цей період. Хоча різниця не досягла статистичної значущості, спостерігалося значне зменшення середнього показника і верхньої межі ліміту. Ці зміни свідчать про підвищення гуморального імунітету в собак, що утримувались в притулку протягом одного місяця, на тлі зменшення числа нейтрофілів і зниження можливої ендогенної інтоксикації.

Зазвичай зниження індексу адаптації за Гаркаві свідчить про формування стресу та зниження адаптаційної здатності організму. Підвищення цього індексу, навпаки, вказує на активацію адаптивних механізмів. За результатами нашого дослідження у тварин через 1 місяць перебування у притулку встановлена тенденція до зростання індексу адаптації за Гаркаві, що може свідчити про активацію механізмів адаптації у тварин. Не було встановлено через 1 місяць спостережень достовірної різниці з вихідними даними таких показників, як індекс імунореактивності та індекс реактивної відповіді нейтрофілів, хоча середній показник останнього був менший за вихідний у 8,1 раза, що корелює зі зменшенням індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів.

Під час перебування тварин у притулку протягом 2-х місяців спостерігалась тенденція до зростання індексу імунореактивності, а індекс зсуву лейкоцитів крові достовірно зменшився в період між першим і третім вимірюванням у 2,28 раза ($P \leq 0,05$), що є показником зростання засобів імунного захисту організму

в цей період часу та зниження активності запального процесу (Voloshchuk et al., 2021). Також, як і в попередньому терміні досліду, присутня тенденція до зменшення індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів. За результатами нашого дослідження – у тварин через 2 місяці перебування у притулку відбулося достовірне зростання індексу адаптації за Гаркаві в 1,63 раза (P < 0,05), порівняно з результатами на початку експеримента.

Отже, відбувається активізація механізмів адаптації тварин під час 2-місячного перебування у притулку. Індекс реактивної відповіді нейтрофілів, що є маркером ендотоксикозу, за час усього досліду статистично достовірно не змінювався, хоча простежувалась тенденція до значного зниження його середнього значення більше ніж у десять разів. Ці результати показують, що лейкоцитарні індекси можуть використовуватись як ранні діагностичні маркери порушення та відновлення імунореактивності, зниження ендотоксикозу і протидії розвитку дистресу у тварин за умов перебування у притулках на тлі воєнних дій на території нашої країни.

У комплекс показників, що дозволяють об'єктивно оцінити процес адаптації собак до перебування у притулку, були залучені біохімічні тести (таблиця 4).

Таблиця 4

Біохімічні показники в сироватці крові клінічно здорових собак під час перебування у притулку, n = 11

Групи тварин	Перше обстеження на час надходження тварин у притулок		Друге обстеження, через 1 місяць підчас перебування у притулку		Третє обстеження, через 2 місяці під час перебування у притулку		Референтна норма
Показники	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ	M ± m Lim	ДІ	
Загальний білок, г/л	72,4 ± 1,1 69–**79**	69,95– 74,78	***67,3 ± 0,6*** 65–71	65,91– 68,64	***66,2*** ± ***0,6*** 63–70	64,76–67,60	54–75
Альбумін, г/л	27,5 ± 1 **23**–34	**25,44**– 29,65	***33,2 ± 0,9*** 30–38	31,31– 35,05	***33,4 ± 0,9*** 30–38	31,37–35,36	28–40
Глобуліни, г/л	46,5 ± 2,2 37–**59**	41,64– **51,27**	***34,1 ± 0,9*** 29–38	32,11– 36,07	***32,5 ± 0,7*** 28–36	30,97–34,13	28–46
Сечовина, ммоль/л	4,2 ± 0,4 **2,0**–6,7	3,44–5,02	***5,8 ± 0,3*** 4,5–8,0	5,13–6,53	***5,9 ± 0,3*** 4,8–7,2	5,35–6,54	2,9–10,4
Креатинін, мкмоль/л	56,8 ± 8,1 **30**–110	38,96– 74,67	81 ± 4,8 56–102	70,52– 91,48	***85,8 ± 4,8*** 56–102	75,27–96,37	35–120
Альфа-амілаза, ммоль/л	899,7 ± 78 455–1220	726–1073	700,6 ± 98 336–1300	483,32– 917,96	723,5 ± 63 348–1121	582,78– 864,13	322–1310
Глюкоза, ммоль/л	3,9 ± 0,1 **3,2**–4,5	**3,64**–4,07	***4,9 ± 0,2*** 4,3–5,7	4,51–5,27	***5,2 ± 0,2*** 4,7–6,2	4,88–5,54	3,9–6,6
Холестерол, ммоль/л	2,0 ± 0,1 **1,8**–**2,4**	**1,90**–**2,15**	***4,9 ± 0,2*** 3,9–5,6	4,48–5,23	***5,7 ± 0,2*** 4,3–6,5	5,24–6,09	3,5–10,1
АсАТ, Од/л	67,2 ± 9,7 32–**130**	45,79– **88,58**	39,8 ± 6,2 14–**78**	26,27– 53,37	***29,4 ± 2,1*** 22–42	24,8–33,92	10–54
АлАТ, Од/л	98,8 ± 13,4 45–**198**	69,19– **128,27**	72,1 ± 4,5 45–**103**	62,13– 82,06	***53,5 ± 7,6*** 31–**99**	36,71–70,2	10–86
ГГТ, Од/л	8,5 ± 1,2 5–**17**	5,75– **11,16**	5,8 ± 0,4 4–8	4,94–6,70	***3,6 ± 0,4*** 3–7	2,78–4,49	0–8
Лужна фосфатаза, Од/л	109,2 ± 16 32–**189**	73,93– **144,43**	87,4 ± 10,2 43–**150**	65,02– 109,7	73,2±4,3 54–95	63,78–82,58	35–121
Заг. білірубін, мкмоль/л	6,6 ± 0,9 2,0–**12,0**	4,66–8,59	5,7 ± 0,5 3,0–8,2	4,73–6,72	4,6±0,2 3,4–6,0	4,13–5,12	0–10
Калій, ммоль/л	3,8 ± 0,1 3,6–4,2	3,71–3,96	4,2 ± 0,1 3,8–4,7	4,03–4,42	***4,5 ± 0,1*** 3,7–5,1	4,19–4,80	3,5–5,5
Кальцій заг., ммоль/л	2,5 ± 0,10 2,22–3,00	2,34–2,68	2,5 ± 0,05 2,22–2,67	2,35–2,57	2,5 ± 0,10 2,12–2,71	2,36–2,62	1,98–3,00
Фосфор неорган., ммоль/л	1,3 ± 0,1 1,10–1,70	1,20–1,46	1,4 ± 0,04 1,23–1,65	1,36–1,53	1,4 ± 0,04 1,10–1,60	1,27–1,46	0,9–1,7
Креатинкіназа, Од/л	294,3 ± 21 167–**457**	247,24– **341,3**	243,5 ± 21 102–312	196,85– 290,24	***194,2 ± 22*** 99–301	144,62– 243,75	64–314
ЛДГ, Од/л	377,9 ± 59 45–**672**	246,55– **509,27**	239,2 ± 29 76–**390**	174,65– 303,72	***182,8*** ± ***27*** 56–305	121,51– 244,13	24–388

Примітка: Показники, мінімальні і максимальні значення яких визначені жирним шрифтом, виходять за межі відповідних референтних норм. Показники, визначені курсивом і жирним шрифтом, достовірно відрізняються від вихідних даних (перше обстеження)

У сироватці собак під час надходження у притулок встановлено відсутність відхилень від верхньої та нижньої меж відповідної референтної норми рівня таких показників: альфа-амілази, Калію, неорганічно-

го Фосфору і загального Кальцію, що становить тільки 22,2 % від усієї кількості біохімічних тестів, які були включені в комплекс показників. Ліміти всіх інших тестів виходили за межі відповідних референтних значень як максимальних, так і мінімальних. Це свідчить про порушення обмінних процесів у тварин на момент надходження у притулок. Собаки, хоч і виглядали клінічно здоровими, але мали порушення метаболічних реакцій, про що свідчив вихід за нижню межу норми рівня альбуміну, креатиніну, сечовини, холестеролу, глюкози. Проте реєстрували збільшення за верхню межу норми рівня загального білка, глобулінів, загального білірубіну (в поодиноких тварин), активності АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛДГ, лужної фосфатази та зрідка КФК. Ці зміни є ознаками запальних процесів та функціональних порушень травної систем, гепатопатії, і ці дані збігаються з описуваними у вітчизняній літературі (Kashliak & Vlizlo, 2023), внаслідок впливу низки несприятливих факторів і стресової реакції. Це необхідно враховувати під час адаптації тварин до умов утримання у притулку та оцінки їх реабілітаційного потенціалу.

Таким чином, на момент надходження собак у притулок у більшої частини тварин відхилялись від меж норми 14 з 18 біохімічних тестів, тобто 77,8 %, отже мались метаболічні порушення різного ступеня спрямованості та значності, незважаючи на те, що зовні тварини виглядали цілком здоровими.

Перебування у притулку протягом 1 місяця позначилось позитивними змінами показників метаболічного профілю тварин. Аналізуючи в цей термін довірчі інтервали (ДІ) показників, які були досліджені, порівняно з початковими даними, було зафіксовано достовірне зниження концентрації загального білка на тлі достовірного зростання вмісту альбуміну, що є показником покращення білково-синтезуючої функції печінки. Вміст глобулінів відповідно достовірно зменшився внаслідок зниження випадків та інтенсивності запальної реакції в деяких з тварин, що корелює з динамікою вищеописаних змін лейкоцитарної формули собак у цей самий період. Посилилось функціонування орнітинового циклу, адже достовірно зросла (у межах норми) концентрація сечовини. Спостерігалась також тенденція зростання рівня сироваткового креатиніну. Достовірно збільшились середні показники вмісту глюкози і загального холестеролу. Показово, що на початку досліду в жодної з тварин його вміст не був у межах референтної норми, а через місяць перебування у притулку концентрація стовідсотково нормалізувалась.

Хоча активність обох ферментів переамінування через 1 місяць перебування у притулку мала тенденцію до зниження, в жодному з випадків не було досягнуто її нормалізації, що є показником наявності цитолітичного синдрому. Проте активність ГГТ увійшла стовідсотково в межі норми під час другого обстеження, тимчасом як на початку експерименту в частини собак показник перевищував верхній ліміт норми. Що ж стосується рівня загального білірубіну і активності лужної фосфатази, то за первинного обстеження в незначної частини собак обидва показника перевищували відповідну норму. Через 1 місяць утримання у притулку у всіх тварин вміст загального білірубіну не був підвищений, тимчасом як активність лужної фосфатази нормалізувалась не у всіх собак. У жодної з тварин через 1 місяць перебування у притулку не виходила за верхню межу норми активність креатинкінази, що є підтвердженням стабільного стану м'язової системи, тимчасом як на початку досліду в деяких собак спостерігалось підвищення активності цього ферменту. Аналогічною за спрямованістю у другий термін дослідження була зміна і активності ЛДГ.

З усіх біохімічних показників, що були застосовані в експерименті, три не зазнали кількісних змін за порівняння результатів з референтною нормою і з даними двох перших термінів досліджень: це активність альфа-амілази, вміст неорганічного Фосфору і загального Кальцію.

Усе це вказує на позитивні зміни білкового, вуглеводного, пігментному і водно-електролітного обмінів через 1 місяць утримання собак у притулку внаслідок покращення умов утримання, переходу на адекватний раціон і вільний доступ до якісної води. З 18 біохімічних показників тільки 4 (22,2 %) виходили за межі норми, про що свідчить аналіз їх довірчих інтервалів. Це вказує на значні позитивні зміни в організмі тварин. Проте повної адаптації до умов перебування у притулку протягом 1 місяця досягти не вдалося, про що свідчать вищенаведені дані лабораторних досліджень.

Через 2 місяці перебування у притулку спостерігалися достовірні зміни рівня 12 з 18 показників (66,7 %) шляхом порівняння їх ДІ з ДІ цих самих показників за первинного обстеження тварин (загального білка, альбумінів, глобулінів, сечовини, креатиніну, глюкози, холестеролу, АсАТ, ГГТ, Калію, креатинкінази і лактатдегідрогенази), що свідчить про подальше поліпшення загального стану тварин через позитивні вплив умов утримання у притулку. Всі ці зміни пов'язані з відновленням м'язової маси і нормалізацію обмінних процесів протягом двох місяців. Можна виділити окремо те, що зміни ДІ холестеролу ($P \leq 0,001$) і глюкози ($P \leq 0,01$) мають високий рівень достовірності, а зменшення ступеня запалення призвело до зниження рівня загального білка ($P \leq 0,01$) за рахунок глобулінів ($P \leq 0,001$). Через 2 місяці з 18 біохімічних показників тільки один (5,55 %), а саме активність АлАТ, виходив за межі норми у двох тварин, що, найімовірніше, більше зумовлено віковими дегенеративними змінами в печінці, ніж стресом чи неможливістю адаптуватись до умов притулку. До того ж у цих двох тварин спостерігалось збільшення живої маси і нормалізація інших показників. Така позитивна динаміка (72,2 % випадків відхилень показників від норми в день надходження у притулок, 22,2 % – через 1 місяць утримання тварин у ньому і 5,55 % – через 2 місяці утримання) свідчить про адаптацію тварин до нових умов упродовж даного проміжку часу.

Висновки

Частина собак, які надходять до притулку для тварин, мають субклінічні розлади здоров'я, про що свідчить: зниження концентрації альбуміну, сечовини, глюкози, холестеролу, підвищення вмісту глобулінів, загального білірубіну, активності АлАТ, АсАТ ГГТ, лужної фосфатази, ЛДГ, що пов'язано із захворюваннями органів травлення. Зниження рівня креатиніну, живої маси і зростання активності креатинкінази зумовлено дистрофічними змінами у скелетних м'язах. Підвищення рівня загального білка за рахунок глобулінів, зміни у субпопуляціях лейкоцитів і лейкоцитарних індексів пов'язані з запальною відповіддю на неадекватні умови існування за межами притулку, які є стресовими факторами для тварин. Зниження рівнів еритроцитів, гематокриту, середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті є показником розвитку анемії. Протягом 1 місяця перебування у притулку для тварин вказані критерії гомеостазу змінюються, хоча й не всі з них досягають значень відповідних референтних норм. Ці позитивні зміни вказують на розвиток адаптаційних процесів і доводять необхідність подовження терміну перебування у притулку. Через 2 місяця за клінічними і фізіологічними параметрами, а також за змінами показників крові спостерігається повне відновлення стану здоров'я собак. Отже, цей термін можна вважати достатнім для реалізації реабілітаційного потенціалу собак до умов утримання. Статистично достовірними є такі зміни показників порівняно з першим дослідженням: збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, середнього об'єму еритроцита; достовірне зниження індексу зсуву лейкоцитів крові та індексу адаптації за Гаркаві; нормалізація 94,5 % біохімічних показників сироватки крові, за винятком АлАТ. Загалом спостерігається позитивна динаміка біохімічних тестів через 2 місяці перебування тварин у притулку: у день надходження собак зафіксували 72,2 % відхилень біохімічних показників від значень норми, через 1 місяць утримання тварин у притулку – 22,2 %, через 2 місяці утримання – 5,55 %, що свідчить про адаптацію тварин до нових умов упродовж даного проміжку часу. Для практичної реалізації поставленої мети розроблені форма у вигляді таблиці, в яку вводяться запропоновані показники, і виконується оцінка реабілітаційного потенціалу собак у притулку за динамікою показників крові та фізіологічних параметрів. Результати, отримані в цьому дослідженні, доцільно впроваджувати у практичну діяльність притулків для тварин з метою об'єктивного оцінювання стану їхнього здоров'я, спираючись на науково обґрунтовані терміни перебування тварин у притулках і тривалість часу для їх повної функціональної адаптації.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Arruda, E. C., Garcia, R. C. M., & Oliveira, S. T. (2020) The welfare of dogs from municipal shelters in the state of Parana, Brazil, under the Shelter Quality protocol. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia, 72(2), 346–354. DOI: 10.1590/1678-4162-11323.

Berteselli, G. V., Arena, L., Candeloro, L., Villa, P. D., & De Massis, F. (2019). Interobserver agreement and sensitivity to climatic conditions in sheltered dog's welfare evaluation performed with welfare assessment protocol (Shelter Quality protocol). Journal of Veterinary Behavior, 29, 45–52. DOI: 10.1016/j.jveb.2018.09.003.

Byosiere, S. E., Feighelstein, M., Wilson, K., Abrams, J., Elad, G., Farhat, N., van der Linden, D., Kaplun, D., Sinitca, A., & Zamansky, A. (2022). Evaluation of shelter dog activity levels before and during COVID-19 using automated analysis. Applied animal behaviour science, 250, 105614. DOI: 10.1016/j.applanim.2022.105614.

Carter, J., & Taylor, C. S. (2020). Socio-economic factors in companion animal relinquishment on the Sunshine Coast, Australia. Society & Animals: Journal of Human-Animal Studies, 28(5-6), 531–549. DOI: 10.1163/15685306-12341473.

do Amaral Gurgel Galeb, L., Duarte Borges, T., Jardim dos Santos, C., Pedernera, C., Velarde, A., Anater, A., Welker Biondo, A., & Turra Pimpão, C. (2022). Animal welfare assessment in nine dog shelters of southern Brazil. Revista Brasileira de Ciências Ambientais (RBCIAMB), 57(1), 84–92. DOI: 10.5327/Z217694781197.

Gunter, L. M., Feuerbacher, E. N., Gilchrist, R. J., & Wynne, C. D. L. (2019). Evaluating the effects of a temporary fostering program on shelter dog welfare. PeerJ, 7, e6620. DOI: 10.7717/peerj.6620.

Horecka, K., & Neal, S. (2022). Critical Problems for Research in Animal Sheltering, a Conceptual Analysis. Frontiers in veterinary science, 9, 804154. DOI: 10.3389/fvets.2022.804154.

Hawes, S. M., Kerrigan, J. M., Hupe, T., & Morris, K. N. (2020). Factors Informing the Return of Adopted Dogs and Cats to an Animal Shelter. Animals : an open access journal from MDPI, 10(9), 1573. DOI: 10.3390/ani10091573.

Hughes, J., & Macdonald, D. W. (2013). A review of the interactions between free-roaming domestic dogs and wildlife. Biological Conservation, 157, 341–351. DOI: 10.1016/j.biocon.2012.07.005.

Hurley, K. F. (2022). The Evolving Role of Triage and Appointment-Based Admission to Improve Service, Care and Outcomes in Animal Shelters. Frontiers in veterinary science, 9, 809340. DOI: 10.3389/fvets.2022.809340.

Jacobetty, R., Lopes, D., Fatjó, J., Bowen, J., Rodrigues, D. L. (2020). Psychological Correlates of Attitudes toward Pet Relinquishment and of Actual Pet Relinquishment: The Role of Pragmatism and Obligation. Animals, 10(1), 63. DOI: 10.3390/ani10010063.

Jensen, J. B. H., Sandøe, P., & Nielsen, S. S. (2020). Owner-Related Reasons Matter more than Behavioural Problems-A Study of Why Owners Relinquished Dogs and Cats to a Danish Animal Shelter from 1996 to 2017. Animals : an open access journal from MDPI, 10(6), 1064. DOI: 10.3390/ani10061064.

Kashliak, N., & Vlizlo, V. (2023). Symptoms, biochemical indicators and general blood analysis for hepatopathy in dogs. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 193–200. DOI: 10.32718/nvlvet11230.

Koralesky, K. E., Rankin, J. M., & Fraser, D. (2023). Animal sheltering: A scoping literature review grounded in institutional ethnography. Animal welfare (South Mimms, England), 32, e3. DOI: 10.1017/awf.2022.4.

Levchenko, V. I., Holovakha, V. I., & Kondrakhin, I. P. (2010). Metody laboratornoi klinichnoi diahnostyky khvorob tvaryn. K., Ahrarna osvita (in Ukrainian).

Levitt, A. L., & Gezinski, L. B. (2020). Compassion fatigue and resiliency factors in animal shelter workers. Society & Animals: Journal of Human-Animal Studies, 28(5-6), 633–650. DOI: 10.1163/15685306-12341554.

Mota-Rojas, D., Calderón-Maldonado, N., Lezama-García, K., Sepiurka, L., Garcia, R. C. M. (2021) Abandonment of dogs in Latin America: Strategies and ideas, Veterinary World, 14(9), 2371–2379. DOI: 10.14202/vetworld.2021.2371-2379.

Nakamura, M., Dhand, N., Wilson, B. J., Starling, M. J., & McGreevy, P. D.(2020). Picture Perfect Pups: How Do Attributes of Photographs of Dogs in Online Rescue Profiles Affect Adoption Speed? Animals, 10(1), 152. DOI: 10.3390/ani10010152.

Protopopova, A. (2016). Effects of sheltering on physiology, immune function, behavior, and the welfare of dogs. Physiology & behavior, 159, 95–103. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.020.

Raudies, C., Waiblinger, S., & Arhant, C. (2021). Characteristics and Welfare of Long-Term Shelter Dogs. Animals: an open access journal from MDPI, 11(1), 194. DOI: 10.3390/ani11010194.

Reese, L. A. (2024). Community factors and animal shelter outcomes. Journal of applied animal welfare science : JAAWS, 27(1), 105–123. DOI: 10.1080/10888705.2022.2063021.

Righi, C., Menchetti, L., Orlandi, R., Moscati, L., Mancini, S., & Diverio, S. (2019). Welfare Assessment in Shelter Dogs by Using Physiological and Immunological Parameters. Animals : an open access journal from MDPI, 9(6), 340. DOI: 10.3390/ani9060340.

Rodriguez, J. R., Davis, J., Hill, S., Wolf, P. J., Hawes, S. M., & Morris, K. N. (2022). Trends in Intake and Outcome Data From U.S. Animal Shelters From 2016 to 2020. Frontiers in veterinary science, 9, 863990. DOI: 10.3389/fvets.2022.863990.

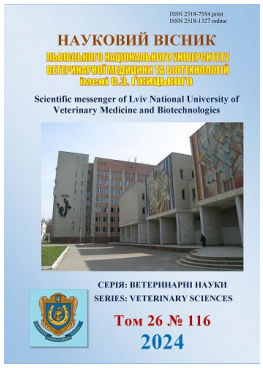
Sandøe, P., Jensen, J. B. H., Jensen, F., & Nielsen, S. S. (2019). Shelters Reflect but Cannot Solve Underlying Problems with Relinquished and Stray Animals-A Retrospective Study of Dogs and Cats Entering and Leaving Shelters in Denmark from 2004 to 2017. Animals : an open access journal from MDPI, 9(10), 765. DOI: 10.3390/ani9100765.

Smith, L. M., Hartmann, S., Munteanu, A. M., Dalla Villa, P., Quinnell, R. J., & Collins, L. M. (2019). The Effectiveness of Dog Population Management: A Systematic Review. Animals : an open access journal from MDPI, 9(12), 1020. DOI: 10.3390/ani9121020.

van der Laan, J. E., Vinke, C. M., & Arndt, S. S. (2023). Sensor-supported measurement of adaptability of dogs (Canis familiaris) to a shelter environment: Nocturnal activity and behavior. PloS one, 18(6), e0286429. DOI: 10.1371/journal.pone.0286429.

Voloshchuk, O. M., Luchyk, T. V., & Kopylchuk, G. P. (2021). Indicators of immunoreactivity in rats under conditions of different nutrition regimen. Biol. Tvarin., 23(1), 12–17. DOI: 10.15407/animbiol 23.01.012.

Voslarova, E., Zak, J., Vecerek, V., & Bedanova, I. (2019). Coat Color of Shelter Dogs and Its Role in Dog Adoption. Society & Animals, 27(1), 25–35. DOI: 10.1163/15685306-12341491.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11617
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:615.86.76:615.784.9

Investigation of the specific toxicity of an antibacterial veterinary drug based on amoxicillin

Y. V. Horiuk✉, R. M. Sachuk

Higher educational institution "Podillia State University", Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Article info

Received 27.09.2024
Received in revised form 29.10.2024
Accepted 30.10.2024

Higher educational institution "Podillia State University", Shevchenko Str., 12, Kamianets-Podilskyi, 32316, Ukraine.
Tel: +38-097-661-79-64
E-mail: goruky@ukr.net

Horiuk, Y. V., & Sachuk, R. M. (2024). Investigation of the specific toxicity of an antibacterial veterinary drug based on amoxicillin. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 118–122. doi: 10.32718/nvlvet11617

The article presents the results of studying the subacute toxicity of the veterinary drug "Amoksidev 60" on white rats. The drug "Amoksidev 60" is a powder for preparing an oral solution. 1 g of the drug contains the active substance: amoxicillin – 500 mg (as amoxicillin trihydrate – 573 mg); auxiliary substances: anhydrous citric acid – up to 1 g. The veterinary medicinal product is used to treat pigs, in diseases of the digestive tract and respiratory organs caused by microorganisms sensitive to amoxicillin. As a result of the research, it was established that the oral administration of the drug "Amoksidev 60" (according to amoxicillin) with drinking water to white rats, in doses of 20.0 and 100.0 mg/kg of body weight, for 10 days, does not cause hemo-, hepatotoxic and nephrotoxic effects on the body of laboratory animals, under the conditions of a subacute toxicological experiment. Whereas when the drug was administered at a dose of 200.0 mg/kg of body weight, 10 days after the start of drug administration, a decrease in total hemoglobin content by 7.3 %, hematocrit by 6.7 %, and the number of erythrocytes was recorded in the blood of rats by 8,8 % $P < 0.05$) and in the blood serum – an increase in the activity of ALT, AST and urea concentration by 16,3; 17.8 and 10.9 % ($P < 0.05$), respectively. However, 7 days after stopping the administration of the drug "Amoksidev 60" with drinking water in a 10-fold dose, the hematological and biochemical parameters of the rats' blood approached the control level. Further studies will be the next stage of pre-registration tests aimed at studying the toxicity of the drug "Amoksidev 60" during repeated administrations to pigs (subacute toxicity after oral administration), which is a mandatory material of the "Safety and residue studies" section of the dossier for this medicinal product.

Key words: *"Amoksidev 60", rats, subacute toxicity, dose, lethality, toxicity.*

Дослідження специфічної токсичності антибактеріального ветеринарного препарату на основі амоксициліну

Ю. В. Горюк✉, Р. М. Сачук

ЗВО "Подільський державний університет", м. Кам'янець-Подільський, Україна

У статті наведено результати вивчення підгострої токсичності ветеринарного препарату "Амоксидев 60" на білих щурах. Препарат "Амоксидев 60" – порошок для приготування перорального розчину. 1 г препарату містить діючої речовини амоксициліну – 500 мг (як амоксицилін тригідрат – 573 мг); допоміжна речовина: безводна лимонна кислота – до 1 г. Ветеринарний лікарський препарат застосовують для лікування свиней при захворюваннях травного каналу та органів дихання, що спричинені мікроорганізмами, чутливими до амоксициліну. В результаті проведених досліджень було встановлено, що пероральне введення препарату "Амоксидев 60" (за амоксициліном) з питною водою білим щурам у дозах 20,0 і 100,0 мг/кг маси тіла, протягом 10 діб не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм лабораторних тварин за умов підгострого токсикологічного експерименту. За введення препарату в дозі 200,0 мг/кг маси тіла через 10 діб після початку введення препарату у крові щурів реєстрували зниження показника вмісту загального гемоглобіну на 7,3 %, гематокриту – на 6,7 % і кількості еритроцитів – на 8,8 % ($P < 0,05$) та у сироватці крові – підвищення активності АЛТ, АСТ та концентрації сечовини на 16,3; 17,8 та 10,9 % ($P <$

0,05) відповідно. Проте через 7 діб після припинення введення препарату "Амоксидев 60" з питною водою у 10-кратній дозі гематологічні та біохімічні показники крові щурів наближались до контрольного рівня. Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань, спрямованих на вивчення токсичності препарату Амоксидев 60 при повторних уведеннях на свинях (підгостра токсичність при пероральному введенні), що є обов'язковим матеріалом розділу "Дослідження щодо безпеки і залишків" досьє на даний лікарський засіб.

Ключові слова: *"Амоксидев 60", щури, підгостра токсичність, доза, летальність, токсичність.*

Вступ

Сучасна терапія широкого класу захворювань тварин, зумовлених бактеріальною інфекцією, базується на обов'язковому використанні антибактеріальних лікарських засобів. Антибактеріальні препарати на основі амоксициліну широко використовуються у ветеринарній медицині завдяки їхній ефективності у лікуванні бактеріальних інфекцій у тварин.

Амоксицилін – це антибіотик широкого спектра дії, що належить до пеніцилінового ряду і характеризується активністю проти багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій (Wadia, 2022; Frost et al., 2022). Він стійкий до дії кислого середовища шлунка, що дозволяє ефективно застосовувати його в оральній формі. Препарат блокує синтез клітинної стінки бактерій, що призводить до їхньої загибелі, та широко використовується у ветеринарії для лікування інфекцій дихальних шляхів, сечостатевої системи та шкіри (Chuieshov et al., 2012; Kostyshyn et al., 2022; Sachuk et al., 2022).

Проте його застосування вимагає ретельного вивчення токсичності, щоб забезпечити безпеку тварин та мінімізувати ризики для навколишнього середовища і споживачів продукції тваринництва.

У сучасних умовах, коли інтенсивне використання антибактеріальних засобів у ветеринарії стикається з глобальною проблемою антибіотикорезистентності, дослідження токсичності нових ветеринарних препаратів має ключове значення. Особливу увагу слід приділяти специфічній токсичності, яка може проявлятися у вигляді побічних реакцій, впливу на окремі органи або системи організму (Hunchak et al., 2020; Kushnir et al., 2021; Vasylyev et al., 2021; Karpenko et al., 2022; Lavryshyn et al., 2023).

Дослідження мають базуватися на комплексному аналізі токсикологічних показників, включаючи оцінку дії препарату на окремі органи, системи організму та загальну динаміку життєвих процесів. Отримані результати можуть сприяти вдосконаленню підходів до безпечного застосування антибактеріальних засобів у ветеринарії (Kotsiumbas et al., 2006; Sachuk et al., 2023).

Отже, метою досліджень було надати токсикологічну (доклінічну) оцінку ветеринарного лікарського засобу "Амоксидев 60" шляхом визначення його підгострої токсичності на лабораторних тваринах.

Мета дослідження

Мета роботи – проведення токсикологічної оцінки ветеринарного препарату "Амоксидев 60" виробництва ТОВ "ДЕВІЕ" (смт. Літин, Україна) за умов підгострого токсикологічного експерименту на моделі білих щурів.

Матеріал і методи досліджень

Доклінічне вивчення ветеринарного препарату на основі амоксициліну, з широким спектром антибактеріальної дії для тварин, проведене на базі лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ "ДЕВІЕ". Препарат застосовують для лікування свиней та птиці при захворюваннях травного каналу та органів дихання, що спричинені мікроорганізмами, чутливими до амоксициліну. 1 г препарату містить діючу речовину: амоксицилін – 500 мг (як амоксициліну тригідрат – 573 мг). Допоміжна речовина: кислота лимонна безводна.

Фармакологічні дослідження проведені в об'ємі, що визначається за стандартною методикою випробувань, за міжнародними стандартами та етичними нормами для забезпечення якості та надійності результатів (Zapadniuk, 1983; Kotsiumbas et al., 2006).

Дослідження проведено у віварії ТОВ "ДЕВІЕ". Приміщення загальною площею 50 м^2, де під контролем спеціалістів ТОВ "ДЕВІЕ" здійснюється утримання порівняно невеликої кількості тварин з науковою метою. Годівля лабораторних тварин здійснюється відповідно до їхнього виду, фізіологічного стану та потреб, забезпечуючи збалансований раціон з гранульованого корму з оптимальним вмістом білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і мінералів. Корми зберігаються в умовах, які запобігають їхньому псуванню. Лабораторні тварини містилися в звичайних клітках (8 кліток) з площею підлоги 40×60 см, тобто з достатньою площею для вільного пересування та двох клітках розміром 20×40 см, де площа для пересування була зменшена в 3 рази. Віварій оснащений ізольованим приміщенням для проведення різних етапів досліджень і має систему контролю за здоров'ям тварин.

Підгостру токсичність препарату "Амоксидев 60" досліджували на 96 лабораторних статевозрілих щурах-самках масою 210,0–220,0 г. Препарат "Амоксидев 60" вводили з питною водою протягом 10 діб, потім введення завершували і спостерігали за тваринами ще 7 діб .

Для досліду було сформовано одну контрольну та три дослідні групи по 24 щура у кожній (n = 24): контрольній групі тварин перорально вводили питну воду без препарату, I група – тварини, яким перорально (з водою) вводили дослідний препарат "Амоксидев 60" у дозі 20,0 мг/кг маси тіла (за амоксициліном), (максимальна терапевтична, відповідно до листівки вкладки), II група – 100,0 мг/кг маси тіла (п'ятикратна) та III група – 200,0 мг/кг маси тіла (десятикратна) відповідно.

У динаміці підгострого експерименту (щоденно) у щурів вивчали інтегральні показники (поведінка тварин, зовнішній вигляд, реакції на зовнішні подразни-

ки, споживання води та корму), а також показники, які характеризують функції органів і систем, з використанням загальноприйнятих методів.

Відбір проб крові у щурів для гематологічних та біохімічних досліджень проводили за умов тотального знекровлення під легким хлороформним наркозом до введення препарату "Амоксидев 60" на 6-, 11- і 18-у добу експерименту відповідно.

Оцінювання функціонального стану організму дослідних тварин порівняно з контрольними впродовж експерименту проводили за визначенням клініко-біохімічних показників у крові за загальноприйнятими методиками.

У стабілізованій крові тварин визначали: рівень гематокриту, кількість еритроцитів, лейкоцитів та вміст загального гемоглобіну; у сироватці крові – активність індикаторних ензимів аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень загальних протеїнів, сечовини та креатиніну відповідно.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм StatPlus 7.6.5.0. Дані наводили у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням за рівнем довірчої ймовірності 95 %, вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Фішера.

Маніпуляції над щурами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, 1986; Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI, 2012; Council Directive 86/609/EEC, 1986), що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин і дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях" (Strasburh, 1986).

Результати та їх обговорення

Результати дослідження специфічної токсичності антибактеріального ветеринарного препарату на основі амоксициліну розкривають його вплив на життєво важливі органи та системи організму тварин. Аналіз отриманих даних встановив, що під час дослідження загального клінічного стану щурів дослідних груп протягом терміну спостереження (18 діб) суттєвих змін у поведінці та зовнішньому вигляді не виявлено порівняно з контролем: були активними, мали задовільний апетит, добре реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість; порушення дихання не виявляли.

Результати дослідження рівня гематологічних показників у крові щурів за перорального введення препарату "Амоксидев 60" з водою наведено в табл. 1. Так, під час визначення гематологічних показників крові щурів патологічних змін, які свідчать про гемотоксичний вплив препарату "Амоксидев 60", у тварин не зареєстровано.

Таблиця 1

Рівень гематологічних показників крові щурів за підгострого перорального введення препарату "Амоксидев 60" (M ± m; n = 6)

Дослідні групи	Терміни дослідження, доба			
	до введення	6-а доба	11-а доба	7 діб після припинення введення
Загальний гемоглобін (HGB), г/дм^3				
Контроль	108,16 ± 0,75	110,64 ± 0,68	111,43 ± 0,86	108,72 ± 0,83
20,0 мг/кг	108,00 ± 0,72	110,53 ± 1,00	110,71 ± 0,92	109,11 ± 0,80
100,0 мг/кг	107,90 ± 0,77	109,87 ± 0,92	109,94 ± 1,20	108,65 ± 0,88
200,0 мг/кг	107,96 ± 0,67	109,51 ± 0,95	103,32 ± 0,90*	108,42 ± 0,73
Гематокрит (HCT), %				
Контроль	41,86 ± 0,41	41,93 ± 0,46	42,08 ± 0,35	40,64 ± 0,32
20,0 мг/кг	41,80 ± 0,29	41,89 ± 0,39	41,77 ± 0,40	40,38 ± 0,37
100,0 мг/кг	41,71 ± 0,31	41,64 ± 0,38	41,70 ± 0,36	40,21 ± 0,42
200,0 мг/кг	41,76 ± 0,33	41,19 ± 0,31	39,24 ± 0,38*	40,14 ± 0,48
Еритроцити (RBC), 10^{12}/дм^3				
Контроль	8,21 ± 0,11	8,30 ± 0,11	8,43 ± 0,11	8,09 ± 0,10
20,0 мг/кг	8,17 ± 0,15	8,28 ± 0,12	8,35 ± 0,10	8,07 ± 0,13
100,0 мг/кг	8,13 ± 0,11	8,23 ± 0,13	8,31 ± 0,12	8,03 ± 0,11
200,0 мг/кг	8,15 ± 0,10	8,20 ± 0,11	7,69 ± 0,10*	8,00 ± 0,16
Лейкоцити (WBC), 10^9/дм^3				
Контроль	11,63 ± 0,16	11,80 ± 0,14	11,84 ± 0,16	11,52 ± 0,14
20,0 мг/кг	11,57 ± 0,15	11,87 ± 0,16	11,92 ± 0,18	11,41 ± 0,14
100,0 мг/кг	11,69 ± 0,13	11,90 ± 0,18	11,96 ± 0,16	11,58 ± 0,11
200,0 мг/кг	11,59 ± 0,13	11,94 ± 0,13	12,00 ± 0,14	11,63 ± 0,18

*Примітка: *– $P < 0,05$*

Встановлено, що вміст загального гемоглобіну, рівень гематокриту та кількість еритроцитів і лейкоцитів у крові щурів до та після перорального введення препарату в дозах 20,0 і 100,0 мг/кг маси тіла за значенням статистично не змінювались. Але за введення препарату з питною водою в дозі 200,0 мг/кг маси тіла через 10 діб після початку спостерігали зниження показника вмісту загального гемоглобіну на 7,3 %,

гематокриту – на 6,7 % і кількості еритроцитів – на 8,8 % (P < 0,05) у крові щурів. Варто зазначити, що через 7 діб після припинення введення препарату "Амоксидев 60" з питною водою у 10-кратній дозі гематологічні показники крові щурів не відрізнялися від таких у контролі.

Результати дослідження рівня метаболічних показників у сироватці крові щурів у динаміці перорального введення препарату "Амоксидев 60" наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Рівень біохімічних показників сироватки крові щурів за підгострого перорального введення препарату "Амоксидев 60" (M ± m; n = 6)

Дослідні групи	Терміни дослідження, доба			
	до введення	6-а доба	11-а доба	7 діб після припинення введення
Активність АЛТ, мкмоль/год×см^3				
Контроль	3,36 ± 0,09	3,44 ± 0,08	3,50 ± 0,08	3,29 ± 0,10
20,0 мг/кг	3,39 ± 0,07	3,48 ± 0,08	3,53 ± 0,10	3,22 ± 0,10
100,0 мг/кг	3,40 ± 0,09	3,52 ± 0,09	3,59 ± 0,08	3,34 ± 0,08
200,0 мг/кг	3,34 ± 0,08	3,57 ± 0,09	4,07 ± 0,09*	3,40 ± 0,08
Активність АСТ, мкмоль/год×см^3				
Контроль	5,69 ± 0,11	5,76 ± 0,15	5,80 ± 0,11	5,56 ± 0,13
20,0 мг/кг	5,73 ± 0,12	5,81 ± 0,12	5,88 ± 0,14	5,47 ± 0,11
100,0 мг/кг	5,75 ± 0,12	5,87 ± 0,11	5,94 ± 0,15	5,60 ± 0,13
200,0 мг/кг	5,67 ± 0,14	5,91 ± 0,12	6,83 ± 0,11*	5,68 ± 0,10
Загальні протеїни, г/дм^3				
Контроль	69,14 ± 0,59	69,39 ± 0,43	69,56 ± 0,45	69,32 ± 0,55
20,0 мг/кг	69,31 ± 0,62	69,77 ± 0,58	69,83 ± 0,52	69,26 ± 0,47
100,0 мг/кг	69,42 ± 0,54	69,64 ± 0,53	69,79 ± 0,57	69,49 ± 0,44
200,0 мг/кг	68,96 ± 0,47	69,27 ± 0,45	69,41 ± 0,43	69,19 ± 0,48
Креатинін, мкмоль/дм^3				
Контроль	103,35 ± 0,66	103,58 ± 0,54	103,66 ± 0,49	103,29 ± 0,47
20,0 мг/кг	103,52 ± 0,73	103,62 ± 0,65	103,69 ± 0,54	103,15 ± 0,53
100,0 мг/кг	103,64 ± 0,67	103,86 ± 0,53	103,91 ± 0,47	103,58 ± 0,65
200,0 мг/кг	103,19 ± 0,58	103,89 ± 0,61	103,97 ± 0,60	103,61 ± 0,56
Сечовина, ммоль/дм^3				
Контроль	5,43 ± 0,12	5,46 ± 0,11	5,52 ± 0,10	5,31 ± 0,12
20,0 мг/кг	5,47 ± 0,13	5,51 ± 0,10	5,56 ± 0,10	5,27 ± 0,11
100,0 мг/кг	5,49 ± 0,10	5,55 ± 0,10	5,64 ± 0,11	5,38 ± 0,11
200,0 мг/кг	5,40 ± 0,11	5,58 ± 0,12	6,12 ± 0,10*	5,42 ± 0,10

*Примітка: *– P < 0,05*

З даних табл. 2 видно, що значення біохімічних показників крові щурів як контрольної, так і дослідних груп у динаміці перорального введення та через 7 діб після припинення введення препарату "Амоксидев 60" з питною водою у дозах 20,0 і 100,0 мг/кг маси тіла перебували в межах фізіологічної норми та вірогідно не відрізнялися між собою. Виняток складало тимчасове підвищення активності АЛТ, АСТ та концентрації сечовини на 16,3; 17,8 та 10,9 % (P < 0,05) на 11-у добу досліду відповідно, за умов введення препарату в дозі 200,0 мг/кг маси тіла. Варто зазначити, що через 7 діб після припинення введення препарату "Амоксидев 60" з питною водою у 10-кратній дозі біохімічні показники крові щурів не відрізнялися від таких у контролі.

Отже, можна зробити висновок, що багаторазове пероральне введення з питною водою ветеринарного препарату "Амоксидев 60" в дозах 20,0; 100,0 і 200,0 мг/кг маси тіла загалом не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм лабораторних тварин за умов підгострого токсикологічного експерименту.

Висновки

Пероральне введення препарату "Амоксидев 60" (за амоксициліном) з питною водою білим щурам у дозах 20,0 і 100,0 мг/кг маси тіла протягом 10 діб не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм лабораторних тварин за умов підгострого токсикологічного експерименту. За введення препарату в дозі 200,0 мг/кг маси тіла через 10 діб після початку введення препарату у крові щурів реєстрували зниження показника вмісту загального гемоглобіну на 7,3 %, гематокриту – на 6,7 % і кількості еритроцитів – на 8,8 % (P < 0,05) та у сироватці крові – підвищення активності АЛТ, АСТ та концентрації сечовини на 16,3; 17,8 та 10,9 % (P < 0,05) відповідно. Проте через 7 діб після припинення введення препарату "Амоксидев 60" з питною водою у 10-кратній дозі гематологічні та біохімічні показники крові щурів наближались до контрольного рівня.

Перспективи подальших досліджень. Досліди у межах вивчення специфічної токсичності антибактеріального ветеринарного препарату "Амоксидев 60" будуть включати глибший аналіз його впливу на іму-

нну систему та репродуктивну функцію лабораторних тварин. Крім того, буде проведено дослідження довгострокової токсичності, метаболічного профілю препарату та його впливу на екосистеми, щоб забезпечити екологічно безпечне використання його у ветеринарній практиці.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Chuieshov, V. I., Hladukh, Ye. V., & Saiko, I.V. (2012). Tekhnolohiia likiv promyslovoho vyrobnytstva: pidruchnyk dlia stud. vyshch. navch. zakl. [Technology of industrial drugs: a textbook for students. higher training. institutions.]: v 2-kh ch., 2-e vyd., pererob. i dop. Kharkiv: NFaU: Zoloti storinky, Ch. 1 (in Ukrainian).

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Offical Journal of the European Communities L 358. 1986. P. 1-29. URL: https://op.europa.eu/en/ publication-detail/-/publication/cc3a8ccb-5a30-4b6e-8da8-b13348caeb0c/language-en.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe (1986). Strasbourg. URL: https://rm.coe.int/168007a67b.

Frost, H. M., Bizune, D., Gerber, J. S., Hersh, A. L., Hicks, L. A., & Tsay, S. V. (2022). Amoxicillin Versus Other Antibiotic Agents for the Treatment of Acute Otitis Media in Children. The Journal of pediatrics, 251, 98–104.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.053.

Hunchak, Y., Gutyj, B., Sachuk, R., & Stravsky, Y. (2020). Study of the parameters of acute toxicity of the drug "Devimectin 1 %" with a single subcutaneous injection in white rats. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 22(100), 28–31. DOI: 10.32718/nvlvet10005.

Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-YL)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-YL)THIO)acetate. Science Rise: Pharmaceutical Science, 2(36), 18–25. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848.

Kostyshyn, L.-M., Sachuk, R., Ivakhiv, M., Kostyshyn, Y., & Katsaraba, O. (2022). Clinical effectiveness of the use of the veterinary drug "Amoksidev 15" in the conservative treatment of bitches for pyometra. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 24(108), 51–58. DOI: 10.32718/nvlvet10808.

Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]. Lviv: Triada plius (in Ukrainian).

Kushnir, V., Patereha, I., Kushnir, I., Gutyj, B., Martynyk, S., ChudyakM., YurynetsT., Smuk, V., & Kishko, A. (2021). Determination of acute and subacute toxicity of the drug "Tilovet 20 %". Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 23(101), 15–20. DOI: 10.32718/nvlvet10103.

Lavryshyn, Y., Gutyj, B., Verveha, B., Kutsan, O., Hunchak, V., Khariv, I., Kushnir, V., Vasiv, R., Leskiv, K., & Guta, Z. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug "Lipointersil". Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 83–89. DOI: 10.32718/nvlvet11214.

Sachuk, R. M., Kostyshyn, L.-M. Y., Gutyj, B. V., Stravsky, Y. S., Velesik, T. A., Katsaraba, O. A., Tesarivska, U. I., Zhyhalyuk, S. V., Kurylas, L. V., & Ponomareva, S. A. (2022). Development of specification and control of input materials for the manufacture of amoxicilline-trihydrate based preparation. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 23(1), 154–160. DOI: 10.36359/scivp.2022-23-1.22.

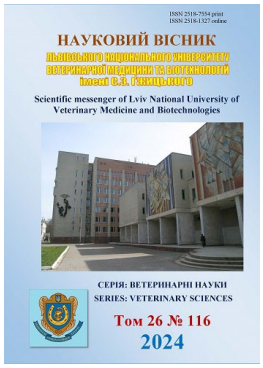
Sachuk, R., Gutyj, B., Stravskyy, Y., Katsaraba, O., Dyshkant, O., & Kalynovska, L. (2023). Research on the specific toxicity of the drug "BTF plus" – a means for nor-malizing metabolic processes in animals and poultry. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(111), 33–42. DOI: 10.32718/nvlvet11106.

Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. "Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia". URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text (in Ukrainian).

Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xan-thine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. Ukrainian Journal of Ecology, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021_47.

Wadia, R. (2022). Adverse events of metronidazole and amoxicillin. British dental journal, 233(4), 286. DOI: 10.1038/s41415-022-4947-6.

Zapadniuk, Y. V. (1983). Laboratornye zhyvotnye. Razvedenye, soderzhanye, yspolzovanye v eksperymente. [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. Kyiv: Vyshcha shkola (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11618
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 614.9:636.2.087.7

Isomaltose in cattle feeding: biochemical processes and prevention of metabolic changes

Yu. M. Butkalyuk, M. M. Zhelavskyi✉

Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine

Article info

Received 30.09.2024
Received in revised form 31.10.2024
Accepted 01.11.2024

Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Str., 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.
Tel.: +38-097-905-34-23
E-mail: nicoladoctor@gmail.com

Butkalyuk, Yu. M., & Zhelavskyi, M. M. (2024). Isomaltose in cattle feeding: biochemical processes and prevention of metabolic changes. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 123–129. doi: 10.32718/nvlvet11618

The article discusses the role of isomaltose as an important component of the diet for cattle (bovine), focusing on its impact on energy balance, prevention of metabolic disorders, and overall animal health. The authors emphasize that issues such as ketosis and acidosis pose serious threats to milk production, as they can negatively affect productivity and animal welfare. Isomaltose, being a disaccharide, is quickly broken down into glucose, making it an effective source of rapid energy, especially during periods of increased energy demands, such as lactation. This not only supports energy balance but also significantly reduces the risk of developing ketosis, as the organism has a stable supply of energy from glucose. In addition to its energy benefits, isomaltose possesses prebiotic properties that promote the growth of beneficial bacteria in the rumen. This improves the microbiological composition of the flora and enhances feed digestion efficiency, which, in turn, contributes to the production of short-chain fatty acids (SCFAs) during fermentation. The production of SCFAs helps maintain stable pH levels in the rumen, which is critical for preventing acidosis. The conclusions of the article highlight that isomaltose is an effective source of rapid energy that helps maintain milk productivity and overall animal health. Including isomaltose in the diet can significantly reduce the risks of metabolic disorders by ensuring a stable energy balance and supporting a healthy rumen microbiota. The authors also provide practical recommendations for farmers regarding diet optimization, emphasizing the importance of including isomaltose to enhance production efficiency and animal welfare. Overall, isomaltose represents a valuable feed additive capable of significantly improving milk production outcomes and animal health.

Key words: *Isomaltose, cattle, energy balance, metabolic disorders, ketosis, acidosis, prebiotic properties, rumen health, short-chain fatty acids, dairy production.*

Ізомальтоза в годівлі ВРХ: біохімічні процеси та профілактика метаболічних зрушень

Ю. М. Буткалюк, М. М. Желавський✉

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

У статті розглядається роль ізомальтози як важливого компонента раціону великої рогатої худоби (ВРХ) з акцентом на її вплив на енергетичний баланс, профілактику метаболічних розладів та загальне здоров'я тварин. Автори підкреслюють, що проблеми, такі як кетоз і ацидоз, становлять серйозну загрозу для молочного виробництва, адже можуть негативно впливати на продуктивність та благополуччя тварин. Ізомальтоза, будучи дисахаридом, швидко розщеплюється до глюкози, що робить її ефективним джерелом швидкої енергії, особливо в періоди підвищених енергетичних потреб, зокрема під час лактації. Це не лише підтримує енергетичний баланс, а й суттєво знижує ризик розвитку кетозу, оскільки організм отримує стабільний доступ до енергії з глюкози. Крім енергетичних переваг, ізомальтоза має пребіотичні властивості, що сприяють розвитку корисних бактерій у рубці. Це поліпшує мікробіологічний склад флори та підвищує ефективність перетравлення кормів, що своєю чергою сприяє виробництву коротколанцюгових жирних кислот (КЦЖК) під час ферментації. Виробництво КЦЖК допомагає підтримувати

стабільне pH у рубці, що є критично важливим для запобігання ацидозу. У статті підкреслюється, що ізомальтоза є ефективним джерелом швидкої енергії, допомагаючи підтримувати продуктивність молока та загальний стан здоров'я тварин. Включення ізомальтози в раціон може суттєво знизити ризики метаболічних розладів, забезпечуючи стабільний енергетичний баланс та здорову мікрофлору рубця. Автори-дослідники також надають практичні рекомендації для фермерів щодо оптимізації раціонів, акцентуючи увагу на значенні включення ізомальтози для зростання ефективності виробництва та добробуту ВРХ. Загалом ізомальтоза являє собою цінну кормову добавку, здатну суттєво поліпшити результати молочного виробництва і здоров'я тварин.

Ключові слова: *ізомальтоза, велика рогата худоба, енергетичний баланс, метаболічні розлади, кетоз, ацидоз, пребіотичні властивості, здоров'я рубця, коротколанцюгові жирні кислоти, молочне виробництво.*

Вступ

Велика рогата худоба (ВРХ) займає центральне місце в аграрній економіці багатьох країн, забезпечуючи величезні обсяги молока, м'яса та інших продуктів. Важливість цих тварин не обмежується лише їхньою продуктивністю; вони також відіграють важливу роль у забезпеченні харчування населення, підтримці сільських господарств та збереженні агрокультурних ландшафтів. Проте, незважаючи на цю важливість, ВРХ стикаються з рядом метаболічних розладів, які можуть серйозно вплинути на їхнє здоров'я та продуктивність (Schlerka, 1981; Gutyj et al., 2017; Slivinska et al., 2020; Vlizlo et al., 2021; Mylostyvyi et al., 2021).

Однією з найбільш поширених проблем є кетоз, стан, що виникає в результаті енергетичного дефіциту, коли потреби корів у енергії перевищують їхнє споживання корму, особливо в період лактації. Кетоз може призвести до зниження надоїв, втрати апетиту, а в найгірших випадках – до серйозних клінічних симптомів, які загрожують життю тварини. Іншою суттєвою проблемою є ацидоз, що викликаний надмірним споживанням швидкоферментованих вуглеводів, які ведуть до підвищення кислотності в рубці (Russell & Wilson, 1996; Petrukh et al., 2015; Karavansky et al., 2022; Huralska & Olishevskyi, 2024). Це може призвести до порушення травлення, втрати апетиту, а також інших метаболічних і фізіологічних розладів, що впливають на загальний стан тварини (Cakala, 1981; Stober, 1990; Vlizlo et al., 2001).

Профілактика цих метаболічних розладів є важливою складовою сучасної годівлі ВРХ (Slivinska et al., 2023; Vlizlo et al., 2024). В останні роки значна увага приділяється новим кормовим добавкам, які можуть покращити енергетичний баланс та підтримувати здорову мікрофлору рубця. Одним із таких перспективних компонентів є ізомальтоза — дисахарид, що надає ряд біохімічних переваг. Ізомальтоза швидко розщеплюється до глюкози в тонкому кишківнику, забезпечуючи тварин швидким постачанням енергії, що є критично важливим у періоди підвищених енергетичних потреб. Зокрема, це особливо актуально для лактаційних корів, де нестача енергії може призвести до підвищеного виробництва кетонових тіл.

Крім того, ізомальтоза поліпшує мікрофлору рубця, стимулюючи розвиток корисних бактерій, що беруть участь у ферментації кормів і виробництві коротколанцюгових жирних кислот (КЦЖК), які служать важливим джерелом енергії для тварин. Підтримка стабільного pH у рубці є критично важливою для запобігання розвитку ацидозу та інших травних розладів, що можуть негативно вплинути на загальний стан тварин. Важливість належного управління годівлею та правильного підбору кормів для запобігання метаболічним розладам була підкреслена у багатьох дослідженнях (Oetzel, 2004).

Мета досліджень

Провести систематичний літературний огляд щодо використання ізомальтози у годівлі великої рогатої худоби та профілактики метаболічних зрушень.

Матеріал і методи досліджень

Проведено систематичний літературний огляд, що включав наукові статті, монографії, оглядові статті та інші джерела, які стосуються використання ізомальтози у годівлі великої рогатої худоби (ВРХ). Використано бази даних, такі як PubMed, Scopus та Web of Science для пошуку рецензованих статей за ключовими словами: "ізомальтоза", "ВРХ", "метаболічні розлади", "лактація", "мікрофлора рубця".

Результати та їх обговорення

Проведено якісний аналіз зібраних даних з акцентом на біохімічні процеси, що відбуваються в організмі ВРХ під час використання ізомальтози. Оцінено ефекти ізомальтози на енергетичний баланс, здоров'я мікрофлори рубця, а також її роль у профілактиці метаболічних розладів (Ibatullin et al., 2007).

Описано результати попередніх експериментальних досліджень, які вивчали вплив ізомальтози на продуктивність молочних корів. Дані отримано з досліджень, проведених на фермах, де контролювався раціон тварин, їхнє здоров'я та продуктивність. Для оцінки ефективності ізомальтози використовували такі показники:

- надій молока;
- зміни в апетиті тварин;
- стан здоров'я (моніторинг клінічних симптомів).

Використано описові статистичні методи для узагальнення результатів. Проводився аналіз варіацій, щоб визначити значущість відмінностей у показниках продуктивності корів, які отримували ізомальтозу, порівняно з контролем.

На основі зібраних даних та їх аналізу сформульовано практичні рекомендації для фермерів щодо оптимізації раціонів з урахуванням використання ізомальтози. Обговорено питання моніторингу здоров'я тварин та профілактики метаболічних розладів.

Цей підхід забезпечив комплексний погляд на роль ізомальтози у годівлі ВРХ та її вплив на профілактику метаболічних розладів, а також дозволив сформувати чіткі висновки та рекомендації.

Біохімічні процеси, в яких задіяна ізомальтоза.

Розщеплення та всмоктування. Процес починається з розщеплення ізомальтози у шлунково-кишковому тракті. Ізомальтоза піддається гідролізу під впливом ферментів, зокрема ізомальтази, у тонкому кишківнику. Цей процес дозволяє ізомальтозі розпадатися на дві молекули глюкози, які далі всмоктуються через стінки кишківника у кровотік. Швидке всмоктування глюкози забезпечує тварині миттєве джерело енергії, що особливо важливо в періоди, коли енергетичні потреби зростають, наприклад, під час лактації або фізичних навантажень (Gravert, 1986; Levchenko, 2009).

Метаболізм глюкози. Глюкоза, що утворилася в результаті розщеплення ізомальтози, активується в кількох важливих метаболічних шляхах:

Гліколіз: Глюкоза проходить через гліколіз, де перетворюється на піровиноградну кислоту (піруват). Цей процес відбувається у цитоплазмі клітин і супроводжується виділенням енергії у формі аденозинтрифосфату (АТФ), який є основним джерелом енергії для клітин.

Аеробне дихання: якщо в клітинах присутній кисень, піруват може бути перетворений на ацетил-КоА, який надалі вступає у цикл Кребса (цикл трикарбонових кислот). У цьому циклі виділяється додаткова енергія, необхідна для життєдіяльності тварини, що підвищує її загальну продуктивність і здоров'я. Глюкоза, яка не використовується відразу для енергетичних потреб, може бути перетворена на глікоген. Глікоген слугує резервом енергії, яку організм може мобілізувати під час підвищених енергетичних потреб, таких як фізичні навантаження або лактація. Цей механізм особливо важливий для молочних корів, які потребують додаткової енергії для підтримки високого рівня продуктивності молока (Singleton, 1988; Oetzel, 2004).

Ізомальтоза виступає в ролі пребіотика, що сприяє розвитку корисних бактерій у рубці, таких як лактобактерії та біфідобактерії. Ці мікроорганізми є важливими для нормалізації мікробіологічної флори рубця, оскільки вони допомагають у перетравленні кормів та виробництві коротколанцюгових жирних кислот (КЦЖК). КЦЖК, зокрема оцтова, пропіонова та масляна кислоти, слугують основними джерелами енергії для тварин, підтримуючи їхнє загальне здоров'я та продуктивність (Lina et al., 2002).

Виробництво КЦЖК під час ферментації ізомальтози допомагає підтримувати оптимальний рівень кислотності в рубці. Це критично важливо для здоров'я мікрофлори та запобігання ацидозу, стану, що виникає через підвищення кислотності, яке може призвести до порушення травлення та загального стану здоров'я тварин. Підтримка стабільного pH сприяє ефективному травленню і засвоєнню кормів (Gravert, 1986; Tsvilikhovskyi, 2005; Levchenko, 2009).

Ізомальтоза забезпечує енергію, необхідну для лактації, що є особливо важливим для молочних корів, які мають високі енергетичні вимоги в періоди високої продуктивності. Високий вміст енергії в ізомальтозі допомагає підтримувати продукцію молока та його якість, що своєю чергою позитивно впливає на економічну ефективність молочного виробництва. Належне постачання енергії також сприяє швидшому відновленню корів після отелення.

Ізомальтоза відіграє ключову роль у біохімічних процесах великої рогатої худоби, особливо в контексті енергетичних потреб і продуктивності. Вона є важливим джерелом енергії, що забезпечує молочних корів необхідними ресурсами під час лактації, коли енергетичні вимоги досягають максимуму. Високий вміст енергії в ізомальтозі підтримує виробництво молока, що є критично важливим для успішного ведення молочного господарства (Singleton, 1988; Vlizlo, 2004).

Процес, в якому ізомальтоза розщеплюється до глюкози, відбувається швидко, завдяки чому тварини отримують енергію у короткі терміни. Це особливо корисно в періоди підвищених навантажень або стресу, коли потреба в енергії зростає. Глюкоза, що утворюється в результаті гідролізу, потрапляє в метаболічні шляхи, які забезпечують енергією організм.

Крім того, ізомальтоза має пребіотичні властивості, що сприяють розвитку корисних бактерій у рубці. Ці мікроорганізми важливі для нормалізації мікробіологічної флори, покращуючи перетравлення кормів і виробництво коротколанцюгових жирних кислот, які слугують додатковими джерелами енергії для тварин. Це сприяє загальному здоров'ю та благополуччю тварин, оскільки підтримує оптимальне функціонування травної системи (Gravert, 1986).

Отже, ізомальтоза не лише забезпечує енергію, але й поліпшує загальну продуктивність великої рогатої худоби. Її використання в раціоні може суттєво підвищити ефективність виробництва, якість молока та загальний стан здоров'я тварин. З цієї причини ізомальтоза стає незамінною складовою сучасного тваринництва, допомагаючи фермерським господарствам досягати кращих результатів.

Кетоз і ацидоз – це два серйозні метаболічні розлади, які можуть суттєво вплинути на здоров'я великої рогатої худоби (ВРХ) та їхню продуктивність. Обидва стани можуть призвести до зниження продуктивності, втрати апетиту та серйозних наслідків для здоров'я тварин. Одним із ефективних способів профілактики цих розладів є використання ізомальтози – дисахариду, який може позитивно вплинути на енергетичний баланс, мікрофлору рубця та загальне здоров'я тварин (Antanaitis et al., 2020; Mammi et al., 2021; Ha et al., 2023; Choi et al., 2023; Gruber et al., 2023).

Кетоз – це метаболічний розлад, що виникає в організмі великої рогатої худоби, особливо у молочних корів, коли енергетичні потреби перевищують споживання енергії (Wu et al., 2020; Ning et al., 2022; Loiklung et al., 2022). У цьому стані організм починає розщеплювати жири для отримання енергії, що призводить до підвищення рівня кетонових тіл у крові. Це може спричинити різні клінічні симптоми, такі як:

втрата апетиту – корови можуть відмовлятися від корму, що веде до подальшого зниження енергії та ресурсів;

зниження продуктивності молока – зменшення обсягів надоїв негативно впливає на економічну вигідність виробництва молока;

загальне погіршення здоров'я – тварини можуть стати більш вразливими до інфекцій та інших захворювань через ослаблення імунної системи.

Недостатнє споживання енергії в раціоні, особливо під час лактації, може призвести до енергетичного дефіциту. Важливо, щоб раціон забезпечував достатню кількість калорій, білків і вітамінів, щоб підтримувати енергетичні потреби тварин.

Стресові ситуації, такі як транспортування або зміна середовища, можуть негативно вплинути на апетит і відповідно – на споживання корму. Це може бути викликане змінами в умовах утримання, новими соціальними зв'язками або навіть екстремальними погодними умовами.

Молочні корови з високими надоями мають підвищені енергетичні потреби. Коли виробництво молока перевищує можливості споживання енергії, це створює ризик для розвитку кетозу, особливо в періоди пікового лактаційного навантаження (Antanaitis et al., 2020; Ghavi Hossein-Zadeh, 2022).

Інфекційні або запальні процеси можуть впливати на загальний метаболізм тварин. Хвороби, що вражають органи травлення або загальний стан здоров'я, можуть призвести до зменшення апетиту та зниження ефективності використання кормів.

Гідроліз до глюкози – ізомальтоза швидко розщеплюється до глюкози в тонкому кишківнику, що забезпечує організм енергією в короткі терміни. Це особливо важливо під час лактації, коли енергетичні потреби максимальні.

Висока біодоступність – ізомальтоза має високу біодоступність, що зменшує час, необхідний для перетворення в енергію, допомагаючи коровам швидше відновити енергетичний баланс.

Поліпшення гліколізу – ізомальтоза активує гліколіз, забезпечуючи енергію для продуктивності. Це дозволяє тваринам ефективніше використовувати наявні ресурси.

Збалансоване виробництво кетонових тіл – використання ізомальтози зменшує надмірне виробництво кетонових тіл, оскільки організм отримує достатньо енергії з глюкози. Це допомагає уникнути токсичних наслідків надмірного накопичення кетонів.

Пребіотичний ефект – ізомальтоза живить корисні бактерії у рубці, сприяючи їхньому розвитку. Це важливо для підтримки стабільності мікрофлори, що своєю чергою забезпечує ефективну ферментацію кормів.

Виробництво коротколанцюгових жирних кислот (КЦЖК) – ферментація ізомальтози веде до виробництва КЦЖК, які є важливими джерелами енергії. КЦЖК також підтримують нормальний рівень pH у рубці, запобігаючи розвитку ацидозу.

Покращення здоров'я тварин – регулярне споживання ізомальтози зменшує стрес, що позитивно впливає на травлення. Це дозволяє коровам краще засвоювати корми і підтримувати загальне здоров'я.

Зниження ризику метаболічних розладів – менший рівень стресу веде до зменшення ризику розвитку кетозу. Коли тварини почуваються комфортно, вони менш схильні до розвитку стресових реакцій.

Регулярні перевірки – проведення профілактичних оглядів та лабораторних аналізів дозволяє виявити ранні ознаки кетозу. Своєчасна діагностика допомагає вжити необхідні заходи для корекції раціону.

Аналізи раціону – важливо регулярно оцінювати склад кормів на предмет балансу енергетичних, білкових і вітамінних компонентів, щоб підтримувати оптимальний раціон для тварин.

Використання ізомальтози в годівлі великої рогатої худоби може стати ефективною стратегією для підтримки їхнього здоров'я та продуктивності, особливо в контексті профілактики метаболічних розладів, таких як кетоз. Це дозволяє знизити ризики, пов'язані з недостатньою енергією, і сприяє загальному добробуту тварин.

Ацидоз – це метаболічний розлад, що характеризується підвищенням кислотності в рубці великої рогатої худоби. Це часто відбувається внаслідок надмірного споживання швидкоферментованих вуглеводів, що веде до збільшення виробництва молочної кислоти. Ацидоз може викликати порушення травлення, зниження апетиту, а також серйозні наслідки для загального здоров'я тварин.

Раціони, багаті на кукурудзу, ячмінь та інші швидко засвоювані корми, можуть призвести до підвищення кислотності в рубці. Це відбувається, коли велика кількість вуглеводів швидко ферментується, що призводить до надмірного виробництва молочної кислоти.

Брак грубих кормів у раціоні може негативно вплинути на баланс мікрофлори рубця. Грубі корми, такі як сіно і солома, важливі для підтримки належного травлення та запобігання кислотним розладам.

Різкі зміни в раціоні, такі як введення нових кормів або заміна одного корму на інший, можуть викликати стрес для мікрофлори рубця. Це може призвести до порушення балансу корисних бактерій, які необхідні для нормального травлення.

Неправильне співвідношення між вуглеводами, білками та жирами у раціоні може призвести до розладів травлення. Недостатня кількість білка або надмірна кількість вуглеводів може зменшити ефективність переварювання кормів і спричинити метаболічні розлади.

Помірне ферментування – ізомальтоза розщеплюється в рубці помірно, що запобігає різкому підвищенню кислотності. Це дозволяє уникнути швидкого накопичення кислот і зберігає баланс у мікрофлорі.

Контроль виробництва кислот – споживання ізомальтози дозволяє уникнути різкого збільшення молочної кислоти, зменшуючи ризик розвитку ацидозу і поліпшуючи загальний метаболізм.

Регуляція pH – виробництво КЦЖК допомагає підтримувати оптимальний рівень pH в рубці, запобігаючи його зниженню. Збалансоване pH важливе для здоров'я тварин і їхньої продуктивності.

Нормалізація кислотності – ізомальтоза сприяє виробництву буферних речовин, які допомагають підтримувати стабільний кислотно-основний баланс у рубці.

Покращення загального стану – ізомальтоза допомагає зменшити стрес у тварин, поліпшуючи їхнє травлення. Зниження стресу позитивно впливає на продуктивність і загальний добробут тварин.

Підвищення апетиту – менший рівень стресу веде до поліпшення апетиту, що забезпечує кращий прийом кормів і відповідно – зменшує ризик розвитку метаболічних розладів.

Лабораторні дослідження – вимірювання рівня pH у рубці та лабораторні аналізи забезпечують своєчасну діагностику проблем, пов'язаних із ацидозом, та вжиття відповідних заходів для їх запобігання.

Використання ізомальтози у годівлі великої рогатої худоби є ефективним методом профілактики ацидозу. Це допомагає підтримувати оптимальний кислотно-основний баланс, покращувати травлення та загальний стан тварин, що своєю чергою сприяє їхній продуктивності і здоров'ю.

Вивчення ролі ізомальтози у годівлі великої рогатої худоби (ВРХ) висвітлює важливість цього дисахариду в підтримці енергетичного балансу, профілактиці метаболічних розладів та загальному здоров'ї тварин. Проблеми, такі як кетоз та ацидоз, є серйозними викликами для молочного виробництва, оскільки вони можуть призвести до зниження продуктивності та погіршення здоров'я тварин (Russell & Wilson, 1996; Ibatullin et al., 2007; de Souza et al., 2022).

Ізомальтоза швидко розщеплюється до глюкози, що забезпечує тваринам необхідну енергію в критичні періоди, зокрема під час лактації, коли енергетичні потреби значно зростають. Цей процес не тільки підтримує енергетичний баланс, а й знижує ризик розвитку кетозу, оскільки організм отримує достатню кількість енергії з глюкози.

Крім того, ізомальтоза має пребіотичні властивості, що стимулює розвиток корисних бактерій у рубці, поліпшуючи мікробіологічну флору та підвищуючи ефективність перетравлення кормів. Виробництво коротколанцюгових жирних кислот (КЦЖК) під час ферментації ізомальтози сприяє підтримці стабільного pH у рубці, що є критично важливим для запобігання ацидозу.

Висновки

Ізомальтоза є ефективним джерелом швидкої енергії для ВРХ, особливо в періоди підвищених енергетичних потреб, таких як лактація. Вона допомагає підтримувати продуктивність молока та загальний стан здоров'я тварин.

Використання ізомальтози у раціоні може суттєво знизити ризик розвитку кетозу та ацидозу, забезпечуючи стабільний енергетичний баланс і підтримуючи здорову мікрофлору рубця.

Пребіотичні властивості ізомальтози сприяють розвитку корисних бактерій у рубці, що веде до поліпшення травлення та загального здоров'я тварин.

Для фермерів важливо враховувати включення ізомальтози до раціонів, щоб оптимізувати продуктивність тварин і зменшити ризики, пов'язані з метаболічними розладами.

Таким чином, ізомальтоза являє собою цінну кормову добавку, що може суттєво підвищити ефективність виробництва та добробут великої рогатої худоби.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Antanaitis, R., Juozaitienė, V., Televičius, M., Malašauskienė, D., Urbutis, M., & Baumgartner, W. (2020). Relation of Subclinical Ketosis of Dairy Cows with Locomotion Behaviour and Ambient Temperature. Animals : an open access journal from MDPI, 10(12), 2311. DOI: 10.3390/ani10122311.

Antanaitis, R., Juozaitienė, V., Televičius, M., Malašauskienė, D., Urbutis, M., & Baumgartner, W. (2020). Influence of Subclinical Ketosis in Dairy Cows on Ingestive-Related Behaviours Registered with a Real-Time System. Animals : an open access journal from MDPI, 10(12), 2288. DOI: 10.3390/ani10122288.

Cakala, S. (1981). Zur Entstehung der Azidose und der damit bedingten Stoffwechselstorungen der Wiederkauer Mh. Vet Med., 36, 290–294.

Choi, W., Ro, Y., Choe, E., Hong, L., Kim, D., Kim, S., Yoon, I., & Kim, D. (2023). Comparison of prepartum blood parameters in dairy cows with postpartum ketosis and new risk prediction candidates. Frontiers in veterinary science, 10, 1161596. DOI: 10.3389/fvets.2023.1161596.

de Souza, W. F. C., Almeida, F. L. C., de Castro, R. J. S., & Sato, H. H. (2022). Isomaltulose: From origin to application and its beneficial properties - A bibliometric approach. Food research international (Ottawa, Ont.), 155, 111061. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111061.

Ghavi Hossein-Zadeh, N. (2022). A meta-analysis of the genetic contribution estimates to major indicators for ketosis in dairy cows. Research in veterinary science, 153, 8–16. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.10.008.

Gravert, H. O. (1986). Acetongehalt der Milch kennzeichnet Energielucke nach dem Kalben. Landwirtsch.-Bl.-Weser-Ems., 133(38), 14–16.

Gruber, S., Rienesl, L., Köck, A., Egger-Danner, C., & Sölkner, J. (2023). Importance of Mid-Infrared Spectra Regions for the Prediction of Mastitis and Ketosis in Dairy Cows. Animals : an open access journal from MDPI, 13(7), 1193. DOI: 10.3390/ani13071193.

Gutyj, B., Nazaruk, N., Levkivska, N., Shcherbatyj, A., Sobolev, A., Vavrysevych, J., Hachak, Y., Bilyk, O., Vishchur, V., & Guta, Z. (2017). The influence of nitrate and cadmium load on protein and nitric metabolism in young cattle. Ukrainian Journal of Ecology, 7(2), 9–13. DOI: 10.15421/201714.

Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Hachak, Y., Shcherbatyy, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., & Krushelnytska,

O. (2017). Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. Ukrainian Journal of Ecology, 7(4), 589–596. DOI: 10.15421/2017_165.

Ha, S., Kang, S., Jeong, M., Han, M., Lee, J., Chung, H., & Park, J. (2023). Characteristics of Holstein cows predisposed to ketosis during the post-partum transition period. Veterinary medicine and science, 9(1), 307–314. DOI: 10.1002/vms3.1006.

Hippen, A. R., She, P., Young, J. W., Beitz, D. C., Lindberg, G. L., Richardson, L. F., & Tucker, R. W. (1999). Alleviation of fatty liver in dairy cows with 14-day intravenous infusions of glucagon. Journal of dairy science, 82(6), 1139–1152. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75337-3.

Huralska, S., & Olishevskyi, V. (2024). Prevention of ketosis in cows: the role and effectiveness of Kexxtone. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(113), 120–125. DOI: 10.32718/nvlvet11318.

Ibatullin, I. I., Melnychuk, D. O., & Bohdanov, H. O. (2007). Hodivlia silskohospodarskykh tvaryn. Vinnytsia: Nova Knyha (in Ukrainian).

Karavansky, M., Rud, V., & Tarasenko, L. (2022). Changes of biochemical indexes of blood of high-performance cows are at subclinical ketosisand its effect on milk productivity. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 24(106), 168–171. DOI: 10.32718/nvlvet10625

Levchenko, V. I. (2009). Ketoz vysokoproduktyvnykh koriv: etiolohiia, diahnostyka i likuvannia. Zdorovia tvaryn i liky, 2, 14–15 (in Ukrainian).

Lina, B. A., Jonker, D., & Kozianowski, G. (2002). Isomaltulose (Palatinose): a review of biological and toxicological studies. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 40(10), 1375–1381. DOI: 10.1016/s0278-6915(02)00105-9.

Loiklung, C., Sukon, P., & Thamrongyoswittayakul, C. (2022). Global prevalence of subclinical ketosis in dairy cows: A systematic review and meta-analysis. Research in veterinary science, 144, 66–76. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.01.003.

Mammi, L. M. E., Guadagnini, M., Mechor, G., Cainzos, J. M., Fusaro, I., Palmonari, A., & Formigoni, A. (2021). The Use of Monensin for Ketosis Prevention in Dairy Cows during the Transition Period: A Systematic Review. Animals : an open access journal from MDPI, 11(7), 1988. DOI: 10.3390/ani11071988.

Mylostyvyi, R., Izhboldina, O., Midyk, S., Gutyj, B., Marenkov, O., & Kozyr, V. (2023). The relationship between warm weather and milk yield in Holstein cows. World's Veterinary Journal, 13(1), 134–143. DOI: 10.54203/scil.2023.wvj14.

Mylostyvyi, R., Lesnovskay, O., Karlova, L., Khmeleva, O., Kalinichenko, O., Orishchuk, O., Tsap, S., Begma, N., Cherniy, N., Gutyj, B., & Izhboldina, O. (2021). Brown Swiss cows are more heat resistant than Holstein cows under hot summer conditions of the continental climate of Ukraine. Journal of Animal Behaviour and Biometeorology, 9(4), 2134. DOI: 10.31893/jabb.21034.

Mylostyvyi, R., Sejian, V., Izhboldina, O., Kalinichenko, O., Karlova, L., Lesnovskay, O., Begma, N., Marenkov, O., Lykhach, V., Midyk, S., Cherniy, N., Gutyj, B., & Hoffmann, G. (2021). Changes in the spectrum of free fatty acids in blood serum of dairy cows during a prolonged summer heat wave. Animals, 11(12), 3391. DOI: 10.3390/ani11123391.

Ning, M., Zhao, Y., Li, Z., & Cao, J. (2022). Ketosis Alters Transcriptional Adaptations of Subcutaneous White Adipose Tissue in Holstein Cows during the Transition Period. Animals : an open access journal from MDPI, 12(17), 2238. DOI: 10.3390/ani12172238.

Oetzel, G. R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. The Veterinary clinics of North America. Food animal practice, 20(3), 651–674. DOI: 10.1016/j.cvfa.2004.06.006

Petrukh, I. M., Simonov, M. R., & Vlizlo, V. V. (2015). Mineral homeostasis of cows suffering from ketosis in the treatment with «Remivital» drug. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 17(2), 183–188. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/486.

Russell, J. B., & Wilson, D. B. (1996). Why are ruminal cellulolytic bacteria unable to digest cellulose at low pH?. Journal of dairy science, 79(8), 1503–1509. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(96)76510-4.

Schlerka, G. (1981). Der Einflu Beiner experimentell ausgelosen Ketose auf das klinische Bild, den Saure-Basen- und Elektrolythaushalt, den Ketonkorpergehalt sowie auf zellige Bestandteile im Blut bei Kuhen Wien. terarztl. Mschr., 68, 436–441.

Singleton, A. (1988). Feed fats of a changing market. Milly Flour Feed, 181(8), 30–31.

Slivinska, L. G., Fedorovych, V. L., Shcherbatyy, A. R., Fedorovych, N. M., Gutyj, B. V., Vlizlo, V. V., Lychuk, M. G., Maksymovych, I. A., & Zinko, H. O. (2023). Diagnostic informativeness of markers of bone-tissue metabolism and bone resorption in cows with osteodystrophy. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 14(3), 349–353. DOI: 10.15421/10.15421/022351.

Slivinska, L. G., Shcherbatyy, A. R., Lukashchuk, B. O., & Gutyj, B. V. (2020). The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 11(2), 237–242. DOI: 10.15421/022035.

Stober, M. (1990). Flussigkeitshaushalt, Saure-Basen-Gleichgewicht, Elektrolyt-Status und Serummineralstoffe. In. G. Rosenberg. Die Klinische Untersuchung des Rindes Berlin, Hamburg: Parey, 89–154.

Tsvilikhovskyi, M. (2005). Etiopatohenez, pryntsypy terapii ta profilaktyky atsydozu, ketozu i vtorynnoi osteodystrofii vysokoproduktyvnykh koriv. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 1, 15–17 (in Ukrainian).

Vlizlo, V. (2004). Stand der Säure-Base-Haushalt im Blut von Kühen abhängig von der Konzentration von Ketonkörpern im Blut und Urin. V Symposium Ukraine-Austria: Agriculture: Science vand Practice. Kyiv, 64–65.

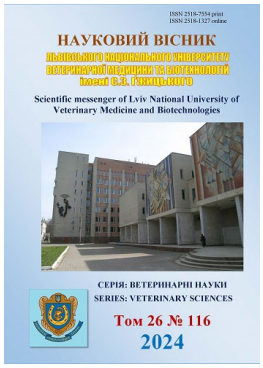
Vlizlo, V. V., Khelterskinken, M., & Sholts, H. (2001). Porushennia hodivli koriv – prychyna

zakhvoriuvanosti. Vet. medytsyna Ukrainy, 5, 38 (in Ukrainian).

Vlizlo, V. V., Prystupa, O. I., Slivinska, L. G., Lukashchuk, B. O., Hu, S., Gutyj, B. V., Maksymovych, I. A., Shcherbatyy, A. R., Lychuk, M. G., Chernushkin, B. O., Leno, M. I., Rusyn, V. I., Drach, M. P., Fedorovych, V. L., Zinko, H. O., & Yaremchuk, V. Y. (2021). Functional state of the liver in cows with fatty liver disease. Ukrainian Journal of Ecology, 11(3), 167–173. DOI: 10.15421/2021_159.

Vlizlo, V., Prystupa, O., Slivinska, L., Gutyj, B., Maksymovych, I., Chernushkin, B., Leno, M., Rusyn, V., Shcherbatyy, A., & Lychuk, M. (2024). Treatment of cows with liver pathology using a liposomal drug based on extract from the fruits of Silybum marianum. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 15(3), 429–435. DOI: 10.15421/022460.

Wu, Z. L., Chen, S. Y., Qin, C., Jia, X., Deng, F., Wang, J., & Lai, S. J. (2020). Clinical Ketosis-Associated Alteration of Gene Expression in Holstein Cows. Genes, 11(2), 219. DOI: 10.3390/genes11020219.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11619
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:615.371:636.4

The use of vaccines against swine flu in farm conditions

V. S. Garkavenko✉, A. V. Kolechko

Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine

Article info

Received 01.10.2024
Received in revised form 01.11.2024
Accepted 02.12.2024

Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Str., 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.
Tel.: +38-067-220-07-94
E-mail: vgarkavenko78@gmail.com

Garkavenko, V. S., & Kolechko, A. V. (2024). The use of vaccines against swine flu in farm conditions. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 130–133. doi: 10.32718/nvlvet11619

The swine flu virus is one of the causes of pathological changes in the lungs. Due to its wide range of hosts, this virus can pose a threat not only to pigs but also to other animals, birds, and humans. All influenza viruses important for pigs belong to type A and subtypes H1N1, H1N2, or H3N2. These viruses affect the epithelial cells lining the respiratory tract. During replication, the virus provokes inflammation of the respiratory tract and the development of interstitial pneumonia. Respiratory tract cells die both from direct viral infection and from damage caused by leukocytes and cytokines of the innate immune system. The disease is accompanied by fever and cough. Influenza A virus infections in pigs often occur without obvious clinical symptoms but can cause significant disease spread among animals. Although the mortality rate is usually low, high morbidity can lead to economic losses in pig farming due to reduced productivity and the need for treatment. Vaccines against swine flu are an important preventive tool. They help protect pigs from various virus subtypes, reducing the risk of disease outbreaks on farms. The use of vaccines for sows also ensures the transfer of maternal antibodies to newborn piglets, providing them with additional protection in the first weeks of life. Swine flu vaccines usually contain several virus strains, providing protection against different variants of the infection. Adjuvants added to vaccines enhance the body's immune response, making it more effective and long-lasting. After vaccinating the sows, an improvement in production indicators should be noted The number of live-born piglets per sow increased by 3.93 %.The number of stillborn piglets decreased by 27 %.The percentage of piglet mortality in the farrowing unit decreased by 1.9 %.The live weight of weaned piglets increased by 18.3 %.The average daily gain in the nursery increased by 1.33 %.The percentage of mortality in the nursery decreased by 0.76 %.The percentage of culling in the nursery decreased by 0.9 %.The average daily gain in fattening increased by 2.8 %.The percentage of mortality in fattening decreased by 1.65 %.The percentage of culling in fattening decreased by 0.4 %. Swine flu vaccines have a significant positive impact. They help reduce the clinical manifestations of the disease, lower the viral load, and improve the overall health of animals. This, in turn, positively affects the economic performance of farms, as healthy animals have better productivity and lower treatment costs.

Key words: *pigs, flu, pathology, lungs, vaccines.*

Використання вакцин проти грипу свиней в умовах господарства

В. С. Гаркавенко✉, А. В. Колечко

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

Вірус свинячого грипу є однією з причин патологічних змін у легенях. Через широкий спектр хазяїв цей вірус може становити загрозу не лише для свиней, а й для інших тварин, птахів та людей. Всі віруси грипу, які небезпечні для свиней, належать до типу А і підтипів H1N1, H1N2 або H3N2. Ці віруси вражають клітини епітелію, що покривають дихальні шляхи. Під час розмноження вірус провокує запалення дихальних шляхів і розвиток інтерстиціальної пневмонії. Клітини дихального тракту гинуть як через пряме інфікування вірусом, так і через пошкодження, викликане лейкоцитами та цитокінами вродженої імунної системи. Хвороба супроводжується підвищеною температурою тіла та кашлем. Інфекції вірусу грипу А у свиней часто протікають без явних клінічних симптомів, але можуть викликати значне поширення захворювання серед тварин. Хоча рівень смертності зазвичай низький, висока захворюваність може призводити до економічних втрат у свинарстві через зниження продуктивності та необхідність

лікування. Вакцини проти вірусу грипу свиней є важливим інструментом профілактики. Вони допомагають захистити свиней від різних підтипів вірусу, що знижує ризик спалахів захворювання на фермах. Використання вакцин для свиноматок також забезпечує передачу материнських антитіл новонародженим поросятам, що дає їм додатковий захист у перші тижні життя. Вакцини проти грипу свиней зазвичай містять кілька штамів вірусу, що дозволяє забезпечити захист від різних варіантів інфекції. Ад'юванти, які додаються до вакцин, підсилюють імунну відповідь організму, роблячи її більш ефективною та тривалою. Після щеплення основних свиноматок спостерігається поліпшення виробничих показників. Кількість живонароджених поросят на свиноматку збільшилась на 3,93 %. Кількість мертвонароджених поросят зменшилась на 27 %. Відсоток падежу поросят в родильному відділені зменшився на 1,9 %. Жива вага відлучених поросят виросла на 18,3 %. Середньодобовий приріст на дорощувані збільшився на 1,33 %. Відсоток падежу на дорощувані зменшився на 0,76 %. Відсоток вибракування поросят на дорощуванні зменшився на 0,9 %. Середньодобовий приріст на відгодівлі збільшився на 2,8 %. Відсоток падежу на відгодівлі зменшився на 1,65 %. Відсоток вибракування на відгодівлі зменшився на 0,4 %. Вакцини проти грипу свиней мають значний позитивний вплив. Вони допомагають зменшити клінічні прояви захворювання, знижують вірусне навантаження, що сприяє поліпшенню загального здоров'я тварин. Це своєю чергою позитивно впливає на економічні показники фермерських господарств, оскільки здорові тварини мають кращу продуктивність і менше витрат на лікування.

Ключові слова: *свині, грип, патологія, легені, вакцини.*

Вступ

Респіраторні патології у свинарстві є досить розповсюдженою проблемою. Хвороби легень у свиней мають різну етіологію. Захворювання можуть викликати як вірусні так, і бактерійні патогени (Kokariev et al., 2023; Cappuccio et al., 2017).

Свині здатні генерувати віруси грипу пандемічного потенціалу, оскільки як віруси грипу птахів, так і віруси грипу ссавців можуть інфікувати епітеліальні клітини свиней у дихальних шляхах (Khatri et al., 2010; Rajao & Vincent, 2015).

Враховуючи широке коло хазяїв, вірус грипу також може становити загрозу для інших тварин, птиці, а також безпосередньо для здоров'я людей. Для боротьби з цим захворюванням розроблено вакцини, які забезпечують активну імунізацію свиней проти різних підтипів вірусу грипу (Kimble et al., 2022).

Більшість комерційних вакцин проти вірусу свинячого грипу (SIV) є інактивованими полівалентними (H1N1, H3N2 та/або H1N2) цільновірусними вакцинами з ад'ювантом (Van Reeth et al., 2016).

Після пандемії грипу H1N1 у 2009 році, викликаної вірусом свинячого походження, найновіші дослідження спрямовані на поліпшення знань про інфекцію вірусу свинячого грипу. Ця тенденція, ймовірно, пов'язана з тим, що домашні свині тісно пов'язані з людиною і є чудовою тваринною моделлю для вивчення різних мікробних інфекційних захворювань (Crisci et al., 2013; Tchilian & Holzer, 2017).

Генетичне перегрупування генному вірусу призвело до генетично та антигенно відмінних вірусів свинячого грипу(SIV). Отже, профілактика інфекції SIV є складною через підвищену швидкість генетичних змін і потенційну відсутність перехресного захисту між вакцинними штамами та циркулюючими новими ізолятами (Gauger et al., 2011).

Грип був визнаний респіраторним захворюванням свиней з моменту його першої появи під час пандемії людей "іспанки" 1918 року. Усі віруси грипу, які мають значення для свиней, належать до вірусів типу А, підтипу H1N1, H1N2 або H3N2. Віруси грипу вражають епітеліальні клітини, що вистилають поверхню дихальних шляхів, викликаючи виражений некротичний бронхіт, а також різну інтерстиціальну пневмонію. Загибель клітин відбувається внаслідок прямого зараження вірусом і ураження, спричиненого лейкоцитами та цитокінами вродженої імунної системи (Janke, 2014).

Хвороба швидко прогресує і може бути ускладненою при поєднанні з іншими респіраторними збудниками. Вірус грипу є одним із найпоширеніших респіраторних патогенів свиней, що призводить до значного економічного тягаря для виробників свинини (Rajao et al., 2014).

Інфекції вірусу грипу типу А у свиней зазвичай субклінічні, але можуть досягати високого рівня захворюваності. Рівень смертності зазвичай низький (Reineking et al., 2024).

В даний час однією з найпоширеніших стратегій боротьби з вірусами свинячого грипу (SIV) є застосування тривалентної вакцини, яка містить найбільш часто циркулюючі підтипи SIV H1N1, H1N2 і H3N2. Ці вакцини не забезпечують повного захисту від вірусу, але при цьому не допускають його реплікації, еволюції та адаптації (López-Valiñas et al., 2021).

Мета досліджень

Оцінити ефективність використання вакцин проти грипу свиней на свинокомплексі.

Матеріал і методи досліджень

Ефективність використання вакцини від грипу свиней проводили на свинотоварній фермі. Дане підприємство має закритий цикл виробництва. Кількість свиноматок основного стада нараховує 1200 голів.

З метою зменшення циркуляції вірусу серед тварин та зниження патологічного впливу на свиней в березні 2022 року прийняли рішення щодо одночасного застосування вакцин Респіпорк ФЛЮ 3 (виробник Сева Санте Анімаль, Франція) та Респіпорк Флюпан H1N1 (виробник Сева Санте Анімаль, Франція). Схема щеплення складалась з дворазової вакцинації основного стада свиноматок та кнурів. Надалі свиноматок та кнурів щеплювали одноразово кожні пів року.

Основні типи вакцин включають інактивовані віруси, які стимулюють імунну відповідь у свиней без ризику викликати захворювання. Вакцини можуть використовуватися для поросят, а також для свиноматок, що забезпечує передачу материнських антитіл новонародженим поросятам. До складу вакцин вхо-

дять різні штами вірусу грипу, ад'юванти та допоміжні речовини, які підсилюють імунну відповідь і забезпечують тривалість захисту. Вакцини вводили внутрішньом'язево, двічі з інтервалом три тижні.

Вакцина Респіпорк ФЛЮ 3 призначена для активної імунізації поросят від 56 днів та супоросних свиноматок. Вона захищає від вірусів H1N1, H1N2, H3N2. Вакцина містить інактивовані штами вірусів і допоміжні речовини, такі як тімерсал і розчин натрію хлориду. Активна імунізація супоросних свиноматок забезпечує колостральний імунітет поросят на 33 дні.

Вакцина Респіпорк Флюпан H1N1 призначена для захисту від пандемічного штаму H1N1. Вона використовується для поросят від 56 днів і супоросних свиноматок. Вакцина включає інактивований вірус H1N1 та ад'ювант карбомер.

Результати та їх обговорення

Протягом тривалого періоду, під час розтину трупів свиней, на фермі фіксували патологоанатомічні зміни, характерні для вірусу грипу. Циркуляцію вірусу свинячого грипу на фермі та його патологічний вплив на тварин підвередили лабораторно. У 50 % тварин в сироватці крові знайшли титри специфічних антитіл до збудника грипу типу А.

Для порівняння ефективності використання вакцини зіставляли виробничі показники ферми до щеплення свиноматок 2021 рік та після щеплення 2022–2023 роки (табл. 1). Щеплення основного стада свиноматок проводили в березні 2022 року. Вакцини вводили внутрішньом'язево, двічі з інтервалом три тижні.

Таблиця 1

Порівняння виробничих показників до щеплення грипу (2021 рік) та після щеплення (2022–2023 роки)

Виробничі показники	Одиниці виміру	2021 рік	2022 рік	2023 рік
% осіменіння	%	89,5	87,5	88,8
Народжених живих поросят на свиноматку	голів	12,7	13,1	13,2
Народжених мертвих поросят на свиноматку	голів	1,1	1	0,8
% падежу поросят в родильному відділенні	%	6	5,2	4,1
Середня жива вага відлученого поросяти	кг	6	7,1	7,1
Середньодобовий приріст поросят на дорощуванні	г	525	526	532
% падежу поросят на дорощуванні	%	1,5	2	0,74
% вибракування поросят на дорощуванні	%	1,7	1,228	0,8
Середньодобовий приріст поросят на відгодівлі	г	829	834	852
% падежу поросят на відгодівлі	%	3	3,2	1,35
% вибракування поросят на відгодівлі	%	2,4	3,1	2

При порівнянні показників 2021 та 2022 років слід відмітити, що кількість живонароджених поросят на свиноматку збільшилась на 3,14 %, кількість мертвонароджених поросят зменшилась на 10 %, відсоток падежів поросят в родильному відділені зменшився на 0,8 %, жива вага відлучених поросят виросла на 18,3 %, середньодобовий приріст на дорощувані збільшився на 0,19 %, відсоток падежів на дорощувані збільшився на 0,5 %, відсоток вибракування поросят на дорощуванні зменшився на 0,42 %, середньодобовий приріст на відгодівлі збільшився на 1,7 %, відсоток падежів на відгодівлі збільшився на 0,2 %, відсоток вибракування на відгодівлі збільшився на 0,7 %.

При порівнянні показників 2021 та 2023 років слід відмітити, що кількість живонароджених поросят на свиноматку збільшилась на 3,93 %, кількість мертвонароджених поросят зменшилась на 27 %, відсоток падежів поросят в родильному відділені зменшився на 1,9 %, жива вага відлучених поросят виросла на 18,3 %, середньодобовий приріст на дорощувані збільшився на 1,33 %, відсоток падежів на дорощувані зменшився на 0,76 %, відсоток вибракування поросят на дорощуванні зменшився на 0,9 %, середньодобовий приріст на відгодівлі збільшився на 2,8 %, відсоток падежів на відгодівлі зменшився на 1,65 %, відсоток вибракування на відгодівлі зменшився на 0,4 %.

Згідно з результатами таблиці спостерігаємо позитивну тенденцію більшості виробничих показників при порівнянні 2021, 2022 та 2023 років.

Таким чином наведені нами результати досліджень свідчать про те, що використання вакцин Респіпорк ФЛЮ 3 (виробник Сева Санте Анімаль, Франція) та Респіпорк Флюпан H1N1 (виробник Сева Санте Анімаль, Франція) покращення виробничих показників. Зокрема, підвищуються репродуктивні показники, збереженість поросят та їх продуктивність. Також, зменшуються падежі та захворюваність свиней.

Вакцинація проти SIV може значно зменшити або запобігти реплікації вірусу після зараження та викликаного ним захворювання (Van Reeth et al., 2002).

Отримані нами результати співпадають з результатами досліджень проведених Haesebrouck F. and Pensaert M. (1986). Зокрема ці автори повідомляють, що інтратрахеальна інокуляція польового ізоляту грипу А H_1N_1 викликає високу лихоманку, анорексію та задишку у невакцинованих свиней. У своєму дослідженні вони показали, що тварини, вакциновані інактивованим штамом грипу А H_1N_1, мали достатній захист під час зараження, на що вказували слабкі або відсутні клінічні ознаки та пригнічення реплікації вірусу. Дослідники довели, що існує кореляція між титрами інгібування гемаглютинації сироватки вакцинованих свиней і ступенем захисту. Було встановлено, що тварини вакциновані двома ін'єкціями, були повністю захищені під час зараження. На думку авторів реплікація вірусу була пригнічена в дихальних шляхах свиней, оскільки вірус не був виділений під час забою і не спостерігалося підвищення титру антитіл у крові заражених вакцинованих тварин. Авторами зроблено

висновок, що щеплення свиней проти грипу інактивованою вакциною може призвести до формування захисного імунітету в дихальних шляхах.

На нашу думку наведенні результати досліджень обґрунтовують отримані нами дані під час вивчення ефективності вакцинації проти грипу свиней на окремому підприємстві.

Висновки

Вакцини Респіпорк ФЛЮ 3 та Респіпорк Флюпан H1N1 проти грипу свиней відіграють важливу роль під час контролю хвороби. Вони не лише зменшують клінічні прояви захворювання та вірусне навантаження, а також сприяють поліпшенню загального здоров'я тварин. Це своєю чергою позитивно впливає на економічні показники на підприємстві, знижуючи витрати на лікування. Таким чином, вакцинація є ефективним інструментом для забезпечення здоров'я свиней та підвищення економічної ефективності.

Перспективи подальших досліджень. Важливим напрямком подальших досліджень вважаємо розробку ефективних стратегій моніторингу та контролю вірусу грипу свиней на фермі, включаючи використання заходів біобезпеки та антивірусних препаратів.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Cappuccio, J., Dibarbora, M., Lozada, I., Quiroga, A., Olivera, V., Dángelo, M., Pérez, E., Barrales, H., Perfumo, C., Pereda, A., & Pérez, D. R. (2017). Two years of surveillance of influenza a virus infection in a swine herd. Results of virological, serological and pathological studies. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases, 50, 110–115. DOI: 10.1016/j.cimid.2016.12.005.

Crisci, E., Mussá, T., Fraile, L., & Montoya, M. (2013). Review: influenza virus in pigs. Molecular immunology, 55(3-4), 200–211. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.02.008.

Gauger, P. C., Vincent, A. L., Loving, C. L., Lager, K. M., Janke, B. H., Kehrli, M. E., Jr, & Roth, J. A. (2011). Enhanced pneumonia and disease in pigs vaccinated with an inactivated human-like (δ-cluster) H1N2 vaccine and challenged with pandemic 2009 H1N1 influenza virus. Vaccine, 29(15), 2712–2719. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.01.082.

Haesebrouck, F., & Pensaert, M. B. (1986). Effect of intratracheal challenge of fattening pigs previously immunised with an inactivated influenza H1N1 vaccine. Veterinary microbiology, 11(3), 239–249. DOI: 10.1016/0378-1135(86)90026-x.

Janke, B. H. (2014). Influenza A virus infections in swine: pathogenesis and diagnosis. Veterinary pathology, 51(2), 410–426. DOI: 10.1177/0300985813513043.

Khatri, M., Dwivedi, V., Krakowka, S., Manickam, C., Ali, A., Wang, L., Qin, Z., Renukaradhya, G. J., & Lee, C. W. (2010). Swine influenza H1N1 virus induces acute inflammatory immune responses in pig lungs: a potential animal model for human H1N1 influenza virus. Journal of virology, 84(21), 11210–11218. DOI: 10.1128/JVI.01211-10.

Kimble, J. B., Wymore Brand, M., Kaplan, B. S., Gauger, P., Coyle, E. M., Chilcote, K., Khurana, S., & Vincent, A. L. (2022). Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease following Influenza Virus Infection in Ferrets Recapitulates the Model in Pigs. Journal of virology, 96(5), e0172521. DOI: 10.1128/JVI.01725-21.

Kokariev, A. V., Masiuk, D. M., & Nedzvetsky, V. S., & Harashchuk, M. I. (2023). Microbiome composition of pneumonia in domestic pigs in Ukraine. Theoretical and Applied Veterinary Medicine, 11(4), 3–10. DOI: 10.32819/2023.11016.

López-Valiñas, Á., Sisteré-Oró, M., López-Serrano, S., Baioni, L., Darji, A., Chiapponi, C., Segalés, J., Ganges, L., & Núñez, J. I. (2021). Identification and Characterization of Swine Influenza Virus H1N1 Variants Generated in Vaccinated and Nonvaccinated, Challenged Pigs. Viruses, 13(10), 2087. DOI: 10.3390/v13102087.

Rajao, D. S., & Vincent, A. L. (2015). Swine as a model for influenza A virus infection and immunity. ILAR journal, 56(1), 44–52. DOI: 10.1093/ilar/ilv002.

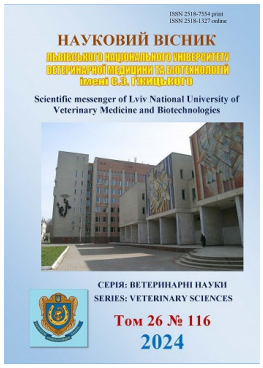
Rajao, D. S., Anderson, T. K., Gauger, P. C., & Vincent, A. L. (2014). Pathogenesis and vaccination of influenza A virus in swine. Current topics in microbiology and immunology, 385, 307–326. DOI: 10.1007/82_2014_391.

Reineking, W., Hennig-Pauka, I., Schröder, L., Höner, U., Schreiber, E., Geiping, L., Lassnig, S., Bonilla, M. C., Hewicker-Trautwein, M., & de Buhr, N. (2024). Spontaneous Lethal Outbreak of Influenza A Virus Infection in Vaccinated Sows on Two Farms Suggesting the Occurrence of Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease with Eosinophilic Lung Pathology. Viruses, 16(6), 955. DOI: 10.3390/v16060955.

Tchilian, E., & Holzer, B. (2017). Harnessing Local Immunity for an Effective Universal Swine Influenza Vaccine. Viruses, 9(5), 98. DOI: 10.3390/v9050098.

Van Reeth, K., Van Gucht, S., & Pensaert, M. (2002). Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication, and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs. Viral immunology, 15(4), 583–594. DOI: 10.1089/088282402320914520.

Van Reeth, K., Vincent, A. L., & Lager, K. M. (2016). Vaccines and vaccination for swine influenza: differing situations in Europe and the USA. Wiley Online Library 2016 Chapter 19. DOI: 10.1002/9781118924341.ch19.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11620
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:615.2.796:636.2

The effect of the liposomal drug “Lipointersil” on the antioxidant status of the body of bulls under heavy metal loading

S. O. Slobodian[1]✉, B. V. Gutyj[1], R. M. Sachuk[2], T. V. Martyshuk[1], P. I. Holovach[1], U. M. Vus[1], B. M. Kalyn[1], I. I. Khariv[1], N. M. Slobodiuk[1], V. Ya. Prysiazhniuk[1], V. V. Androniak[3], M. I. Reznichenko[3]

[1]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[2]*Rivne State University for the Humanities, Rivne, Ukraine*
[3]*Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine*

Article info

Received 01.10.2024
Received in revised form 01.11.2024
Accepted 02.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-316-74-30
E-mail: solomiaslobodian@ukr.net

Rivne State University for the Humanities, Plastova Str., 29-a, Rivne, 33028, Ukraine.

Vinnytsia National Agrarian University, Soniachna Str., 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.

Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Sachuk, R. M., Martyshuk, T. V., Holovach, P. I., Vus, U. M., Kalyn, B. M., Khariv, I. I., Slobodiuk, N. M., Prysiazhniuk, V. Ya., Androniak, V. V., & Reznichenko, M. I. (2024). The effect of the liposomal drug “Lipointersil” on the antioxidant status of the body of bulls under heavy metal loading. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 134–141. doi: 10.32718/nvlvet11620

The accumulation of cadmium and lead in the components of the natural environment increases the risk of their entry into the animal body and threatens their health. This study aimed to study the effect of the liposomal preparation “Lipointersyl,” based on interferon and milk thistle, on the antioxidant status of the body of bulls under conditions of toxic loading with Cadmium and Lead. The studies were conducted on young six-month-old cattle of the Ukrainian black-and-white dairy breed at the agricultural enterprise “Ukraine” of the Dubrovytskyi district of the Rivne region, where high levels of these metals were found in the feed. When using the liposomal preparation “Lipointersil” in bulls, a decrease in lipid peroxidation processes was established. The components of the liposomal preparation reduced the level of intermediate and final products of lipid peroxidation, particularly diene conjugates, by 22.3 % and TBA-active products by 20 %. Intramuscular administration of the preparation contributed to the enhancement of antioxidant protection, which was confirmed by an increase in the level of reduced glutathione in the blood by 9.8% by the 30th day of the experiment. The activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase increased by 24.1 % and 27.7 %, respectively, was also noted. The study results on young cattle show that the liposomal preparation “Lipointersil,” under conditions of toxic load with Cadmium and Lead, activates the glutathione system of antioxidant protection, improving the system's enzymatic and non-enzymatic links. The activity of catalase and superoxide dismutase in the blood of bulls of the experimental group remained within physiological values. Therefore, the liposomal preparation “Lipointersil” exhibits antioxidant properties and is recommended for use in young cattle in conditions of heavy metal contamination to prevent oxidative stress.

Key words: *heavy metals, antioxidant defense system, diene conjugates, TBA-active products, lipointersil.*

Вплив ліпосомального препарату “Ліпоінтерсил” на антиоксидантний статус організму бугайців за умов навантаження важкими металами

С. О. Слободян[1]✉, Б. В. Гутий[1], Р. М. Сачук[2], Т. В. Мартишук[1], П. І. Головач[1], У. М. Вус[1], Б. М. Калин[1], І. І. Харів[1], Н. М. Слободюк[1], В. Я. Присяжнюк[1], В. В. Андроняк[3], М. І. Резніченко[3]

[1]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[2]*Рівненський державний гуманітарний університет, м. Рівне, Україна*
[3]*Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна*

Накопичення Кадмію і Плюмбуму в компонентах природного середовища збільшує небезпеку їх потрапляння в організм тварин і становить загрозу для їх здоров'я. Метою цього дослідження було вивчити вплив ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", на основі інтерферону та розторопші плямистої, на антиоксидантний статус організму бугайців за умов токсичного навантаження Кадмієм і Плюмбумом. Дослідження проводились на молодняку великої рогатої худоби, віком шість місяців, української чорно-рябої молочної породи, в сільськогосподарському підприємстві "Україна" Дубровицького району Рівненської області, де в кормах було виявлено високий рівень цих металів. При використанні ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил" у бугайців встановлено зниження процесів пероксидного окиснення ліпідів. Складники ліпосомального препарату знижували рівень проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зокрема дієнових кон'югатів на 22,3 % і ТБК-активних продуктів на 20 %. Внутрішньом'язове введення препарату сприяло посиленню антиоксидантного захисту, що було підтверджено підвищенням рівня відновленого глутатіону в крові на 9,8 % до 30-ї доби експерименту. Також було відзначено підвищення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази на 24,1 % і 27,7 % відповідно. Результати дослідження на молодняку великої рогатої худоби показують, що ліпосомальний препарат "Ліпоінтерсил", за умов токсичного навантаження Кадмієм і Плюмбумом, активує глутатіонову систему антиоксидантного захисту, покращуючи як ензимну, так і неензимну ланки цієї системи. Активність каталази та супероксиддисмутази у крові бугайців дослідної групи залишалась в межах фізіологічних величин. Отже, ліпосомальний препарат "Ліпоінтерсил" проявляє антиоксидантні властивості і рекомендується для застосування молодняку великої рогатої худоби в умовах забруднення важкими металами, з метою запобігання оксидативному стресу.

Ключові слова: *важкі метали, система антиоксидантного захисту, дієнові кон'югати, ТБК-активні продукти, ліпоінтерсил.*

Вступ

Одним із розповсюджених видів забруднення є потрапляння у природне середовище значної кількості важких металів, які за рівнем екологічної небезпеки поступаються лише пестицидам. Вони здатні до кумуляції в організмі продуктивних тварин і за масштабами розповсюдження та накопиченню їх у компонентах навколишнього середовища, особливо у ґрунтах, їх можна віднести до пріоритетних забруднювачів довкілля (Vishchur et al., 2019; Slobodian et al., 2019; Lavryshyn et al., 2020; Kraikivska et al., 2023).

Збільшення у ґрунті вмісту важких металів призводить до збільшення поглинання їх рослинами і до накопичення в харчових ланцюгах (Zheng et al., 2021; Kailasam & Peiter, 2021; Smychok et al., 2023). Токсичність важкими металами зумовлена електронною конфігурацією, електронегативністю, величиною окисно-відновного потенціалу, іонізацією, спорідненістю до окремих хімічних груп, здатністю проникати через клітинну оболонку і утворювати комплекси на поверхні і всередині клітини, а також із структурно-функціональною організацією біологічного об'єкту (Bashchenko et al., 2020; Gul et al., 2021; Kar & Patra, 2021).

Проблема забруднення довкілля зумовлює зацікавлення до вивчення важких металів, зокрема Кадмію і Плюмбуму, як стресового фактора, виявлення механізмів захисту організмів від їхньої токсичної дії (Ozturk et al., 2021; Rezapour et al., 2021; Ostapyuk et al., 2023). Саме тому дослідження багатьох науковців в останні десятиріччя спрямовані на вивчення впливу полютантів на живі організми, зокрема на продуктивні тварини (Slivinska et al., 2019).

Накопичення Кадмію і Плюмбуму в компонентах природного середовища збільшує небезпеку їх потрапляння в організм тварин і становить загрозу для їх здоров'я (Shiyntum & Ushakova, 2015; Akter et al., 2019). Результати багатьох експериментальних робіт вказують на те, що в організмі ссавців Кадмій і Плюмбум проявляють токсичний вплив на низку органів і систем (Zeng et al., 2021; Zhao et al., 2021; Gutyj et al., 2022; 2023; Ostapyuk et al., 2024).

Відомо, що акумуляція важких металів в організмі продуктивних тварин може спричиняти значні порушення клітинного метаболізму внаслідок стимуляції процесів утворення вільних радикалів, які посилюють процес пероксидного окиснення ліпідів, а також спричиняють оксидативне пошкодження білків і нуклеїнових кислот (Dyachenko et al., 2015; Borisenko et al., 2019). За даних умов важливу роль відіграє система антиоксидантного захисту, яка включає ензими (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза) та неензимні компоненти (глутатіон) (Gutyj et al., 2017; Bono et al., 2021). Підтримання рівноваги між інтенсивністю прооксидантних та антиоксидантних процесів в організмі сільськогосподарських тварин має важливе значення для протікання метаболічних реакцій і функціональної активності клітин за наявності металів у навколишньому середовищі.

Мета дослідження

Метою роботи було дослідити антиоксидантний статус організму молодняку великої рогатої худоби за навантаження важкими металами, а також встановити антиоксидантні властивості ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", до складу якого входить розторопша плямиста та інтерферон.

Матеріал і методи досліджень

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Official Journal of the European Union L276/33, 2010). Досліди проводились на базі сільськогосподарського приватного підприємства "Україна" Дубровицького району Рівненської області на 12 бугайцях шестимісячного віку, української чорно-рябої молочної породи. У даному господарстві було встановлено високий вміст Плюмбуму і Кадмію в кормах. Для проведення досліду було сформовано 2 групи по 6 тварин у кожній: контрольну та дослідну. Бугайці контрольної групи знаходилися на стандартному раціоні. Бугайцям дослідної групи внутрішньом'язово вводили ліпосомальний препарат "Ліпоінтерсил" у дозі 5 мл на тварину. До складу ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил" входить інтерферон та розто-

ропша плямиста. Даний препарат було розроблено на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

Кров для аналізу відбирали з яремної вени на початку досліду, а також на 10, 20, 30 та 40 добу після застосування ліпосомального препарату.

Показники антиоксидантного статусу організму бугайців визначали згідно методик описаних у довіднику (Vlislo, 2012).

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між величинами у контрольній та експериментальній групах визначали за допомогою ANOVA, де відмінності вважалися достовірними при $P < 0.05$ (з урахуванням похибки Бонферроні).

Результати та їх обговорення

Рівень дієнових кон'югатів у крові бугайців контрольної і дослідної групи на початку досліду становив 7,58 ± 0,020 і 7,60 ± 0,19 мкмоль/л. У подальшому рівень дієнових кон'югатів у крові бугайців дослідної групи дещо знижувався (табл. 1). Так, на 10 і 20 добу досліду рівень досліджуваного показника у крові дослідної групи тварин знизився на 6,6 і 13,2 % відносно контрольної групи. Найнижчим рівень дієнових кон'югатів був у крові бугайців дослідної групи, яким застосовували "Ліпоінтерсил", був на 30 і 40 добу досліду, де порівняно з контролем даний показник знизився на 22,3 і 21,9 % відповідно.

При дослідженні рівня ТБК-активних продуктів у крові бугайців дослідної групи на початку досліду даний показник становив 0,300 ± 0,0016 мкмоль/л. Після застосування "Ліпоінтерсилу" встановлено зниження рівня кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів протягом усього досліду (табл. 2). Так, на 10 добу досліду рівень ТБК-активних продуктів у крові бугайців дослідної групи знизився на 9,3 %, на 20 добу – на 14,2 % відносно показників контрольної групи. На 30 добу досліду рівень кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців дослідної групи знизився на 20 % відповідно.

Таблиця 1

Рівень дієнових кон'югатів у крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", мкмоль/л (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	7,58 ± 0,020	7,60 ± 0,019
10	7,61 ± 0,014	7,11 ± 0,012*
20	7,63 ± 0,013	6,62 ± 0,018*
30	7,61 ± 0,011	5,91 ± 0,018*
40	7,64 ± 0,014	5,97 ± 0,021*

Таблиця 2

Рівень ТБК-активних продуктів у крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", мкмоль/л (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	0,297 ± 0,0012	0,300 ± 0,0016
10	0,302 ± 0,0022	0,274 ± 0,0017*
20	0,309 ± 0,0015	0,265 ± 0,0017*
30	0,305 ± 0,0014	0,244 ± 0,0017*
40	0,311 ± 0,0022	0,247 ± 0,0018*

Таким чином, застосування ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил" за умов навантаження Кадмієм і Плюмбумом сприяло зниженню проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

За умов навантаження важкими металами встановлено зниження антиоксидантного статусу організму бугайців контрольної та дослідної груп. У бугайців контрольної групи рівень відновленого глутатіону коливався у межах 29,67 ± 0,48 – 29,35 ± 0,41 мг% (табл. 3). Тоді як у дослідної групи тварин даний показник вірогідно зростав вже починаючи з 20 доби досліду. Так, у вказаний період досліду рівень відновленого глутатіону зріс на 9,5 % відносно контролю. При застосуванні "Ліпоінтерсилу" бугайцям дослідної групи на 30 добу досліду встановлено підвищення рівня відновленого глутатіону до 32,21 ± 0,21 мг%, тоді як у контрольної групи тварин даний показник становив 29,34 ± 0,39 мг%. На 40 добу досліду у крові бугайців, яким застосовували ліпосомальний препарат, рівень відновленого глутатіону дещо знизився, однак порівняно з контрольною групою тварин був вірогідно вищим.

Таблиця 3
Рівень відновленого глутатіону у крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", мг% (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	29,67 ± 0,48	29,65 ± 0,38
10	29,42 ± 0,52	31,84 ± 0,39
20	29,35 ± 0,41	32,15 ± 0,29*
30	29,34 ± 0,39	32,21 ± 0,21*
40	29,41 ± 0,48	31,97 ± 0,31*

При дослідженні ензимної ланки глутатіонової системи встановлено низьку активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази у крові бугайців контрольної групи (табл. 4 і 5). Протягом усього досліду активність вказаних ензимів була низькою у крові контрольної групи. При застосуванні ліпосомального препарату встановлено підвищення активності вказаних ензимів у крові бугайців дослідної групи. Так на 20 добу досліду активність глутатіонпероксидази у крові тварин дослідної групи підвищилася на 15,8 %, а активність глутатіонредуктази – на 16,3 % порівняно з показниками контрольної групи тварин. На 30 добу досліду встановлено вірогідне підвищення активності глутатіонпероксидази у крові бугайців дослідної групи на 24,1 %, а на 40 добу – на 21,9 % відносно контролю.

Аналогічні зміни спостерігаємо і при дослідженні активності глутатіонредуктази, де відповідно на 30 і 40 добу досліду, активність даного ензиму підвищилася у крові дослідної групи на 27,7 і 27,3 % порівняно з контрольною групою тварин у вказані періоди досліджень.

Таблиця 4
Активність глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", нмоль NADPH/хв на 1мг білка (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	29,3 ± 0,55	29,5 ± 0,43
10	28,8 ± 0,49	31,1 ± 0,62
20	29,1 ± 0,62	33,7 ± 0,76
30	28,6 ± 0,56	35,5 ± 0,67*
40	28,8 ± 0,74	35,1 ± 0,57*

Таблиця 5
Активність глутатіонредуктази у сироватці крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", нмоль NADPH/хв на 1мг білка (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	1,34 ± 0,009	1,32 ± 0,014
10	1,32 ± 0,011	1,48 ± 0,014
20	1,35 ± 0,012	1,57 ± 0,012*
30	1,30 ± 0,014	1,66 ± 0,014*
40	1,28 ± 0,013	1,63 ± 0,013*

При дослідженні активності каталази, встановлено, що у сироватці крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження активність даного ензиму коливалася у межах 5,38 ± 0,15 – 5,32 ± 0,11 одиниць. Застосування інтоксикованим тваринам ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил" сприяло підвищенню активності каталази у їх крові. Так, на 20 добу досліду активність каталази у крові дослідної групи бугайців підвищилася на 17,3 % відносно контролю (табл. 6). Найвищою активність каталази була у сироватці крові дослідної групи на 30 добу досліду, де відповідно вона становила 6,60 ± 0,044 одиниць, тоді як у контролі даний показник становив 5,35 ± 0,036 одиниць.

Активність супероксиддисмутази у крові бугайців контрольної та дослідної групи на початку досліду становила 0,49 ± 0,013 і 0,47 ± 0,016 ум.од./мг білка відповідно (табл. 7). Найнижчою активність ензиму була на 30 і 40 добу досліду у крові бугайців контрольної групи. При застосуванні ліпосомального препарату встановлено підвищення активності супероксиддисмутази у крові бугайців дослідної групи вже починаючи з 10 доби досліду. Вірогідне підвищення активності ензиму у крові дослідної групи тварин спостерігали на 20 добу досліду, де порівняно з контрольною групою даний показник підвищився на 25 %. Найвищою активність супероксиддисмутази була у крові бугайців дослідної групи на 30 добу досліду, де відповідно вона становила 0,64 ± 0,012 ум.од./мг білка, що на 42 % є вищою за контрольні величини.

Таблиця 6
Активність каталази у сироватці крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", одиниці (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	5,38 ± 0,036	5,37 ± 0,035
10	5,35 ± 0,034	5,59 ± 0,051
20	5,32 ± 0,030	6,24 ± 0,040*
30	5,35 ± 0,036	6,60 ± 0,044*
40	5,32 ± 0,041	6,52 ± 0,038*

Таблиця 7
Активність супероксиддисмутази в крові бугайців за умов навантаження важкими металами та дії ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил", ум.од./мг білка (M ± m, n = 6)

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	0,49 ± 0,013	0,47 ± 0,016
10	0,47 ± 0,015	0,53 ± 0,016
20	0,48 ± 0,013	0,60 ± 0,011*
30	0,45 ± 0,014	0,64 ± 0,012*
40	0,44 ± 0,018	0,62 ± 0,009*

У механізмах токсичної дії Плюмбуму та Кадмію значну роль відіграє стимуляція процесів утворення вільних радикалів та активних форм кисню, що у подальшому призводить до порушення балансу між вмістом оксидантів та антиоксидантів (Tsekhmistrenko & Tsekhmistrenko, 2015). У результаті порушення даної рівноваги в організмі інтоксикованих тварин розвивається оксидативний стрес, в тому числі й у лейкоцитах крові, які одними із перших реагують на зміни внутрішнього середовища організму під дією токсикантів (Wang et al., 2021; Mylostyvyi et al., 2021; Kowalczyk et al., 2021).

Профілактика розвитку екологічно обумовлених інтоксикацій важкими металами в тому числі кадмієм і плюмбумом є основною метою профілактичної ветеринарної медицини і включає проведення низки заходів. Зокрема, первинна профілактика інтоксикації кадмієм і плюмбумом, яка полягає в першу чергу у дотриманні санітарно-гігієнічних норм (граничнодопустимої концентрації і граничнодопустимих рівнів) та проведенні відповідних заходів модернізації технологічного обладнання, удосконалення процесів виробництва (Gutyj et al., 2019; Nordberg & Nordberg, 2022).

За літературними даними, розторопша плямиста проявляє жовчогінну, гепатопротекторну дію. Екстракти із плодів розторопші є основним компонентом для великої кількості препаратів, що використовуються при лікуванні хвороб жовчного міхура і хвороб печінки (Khazaei et al., 2022).

Застосування ліпосомального препарату Ліпоінтерсил сприяло активізації системи антиоксидантного захисту, на що вказувало підвищення у дослідних тварин активності ензимної та неензимної ланки глутатіонової системи, а також підвищення активності каталази та супероксиддисмутази. Це можливо пов'язано з тим, що до складу ліпосомального препарату входить розторопша плямиста (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), яка має в своєму складі цінні лікарські речовини.

Насіння розторопші містить близько 200 різних за дією компонентів (Eita, 2022). В ньому є значна кількість вітамінів групи В, які необхідні для регуляції жирового обміну, живлення серцевого м'яза, нервової системи, шкіри, органів зору, а також жиророзчинних вітамінів – А, F, Е і К. З макроелементів у насінні наявні (мг/г): Калій – 9,2, Кальцій – 16,6, Магній – 4,2, Ферум – 0,08; мікроелементи (мкг/г): Купрум – 1,16, Марганець – 0,1, Цинк – 0,71, Хром – 0,15, Селен – 22,9, Йод – 0,09, Бор – 22,4 (Martyshuk et al., 2020; Dang et al., 2022).

У плодах розторопші міститься 17-18% білка, 10-11% ліпідів, 30-40% жирних кислот, 2-3 % флаволігнанів, 1,6% каротиноїдів, 17-18% токоферолів, 2,0% відновлених і невідновлених цукрів. У плодах наявна ефірна олія – 0,08%, оксифлавін, попередники вітаміну А, вітаміни групи В (B_1, B_5, B_{12}), D, F, E, K, смоли, невелика кількість сапонінів та сліди алкалоїдів, біогенні аміни (тирамін, гістамін), кварцетин, дегідрофлавонол, таксифолін, оптично активний дигідроконіфериловий спирт, органічні кислоти, чинник Т (що підвищує число тромбоцитів у крові) (0,1%) (Shehzad et al., 2021).

Встановлено, що розторопша накопичує важливі біологічні елементи, зокрема Селен і Купрум, які, сукупно з вітаміном Е, стимулюють утворення антитіл і посилюють імунну систему організму, а також посилюють активність антиоксидантного захисту (Yassin et al., 2021).

Особливо високу цінність розторопші плямистої представляють флаволігнани: силібін, ізосилібін, силікристин, силідіанін та максифолін. За біологічною класифікацією вони включені до ряду флавоноїдів, відомих під назвою "вітамін Р". Дані флаволігнани об'єднані під загальною назвою "силімарин". Фармакологами експериментально доведено, що при лікуванні хвороб у складі сировини з розторопші

плямистої найефективніше діє силімарин. Силімарин ідентифікований як 5-,7-,4-тригідрокси-3-метокси-флавон-3-ол (3-метил-таксифолін) (Vaid & Katiyar, 2010; Tajmohammadi et al., 2018).

Висновки

Внутрішньом'язове введення препарату "Ліпоінтерсил" у дозі 5 мл на тварину сприяло посиленню антиоксидантного статусу організму молодняку великої рогатої худоби за умов навантаження Кадмієм і Плюмбумом. Даний препарат сприяв підвищенню активності ензимної та неензимної ланок системи антиоксидантного захисту у дослідних тварин. Також встановлено пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців дослідної групи, на що вказує зниження у їх крові рівня дієнових конюгатів та ТБК-активних продуктів.

Подяки

Наукова робота виконана за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України (0124U001085).

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Akter, M. T., Ferdous, K. A., Rahaman, T., Hassan, M. A., & Monjur, T. (2019). Exposure to environmental heavy metal (cadmium) through feed and its effect on bio-histomorphological changes in commercial quail. Journal of Entomology and Zoology Studies, 7, 965–971. URL: https://www.entomoljournal.com/archives/2019/vol7issue5/PartP/7-4-333-341.pdf.

Bashchenko, M. I., Boiko, O. V., Honchar, O. F., Gutyj, B. V., Lesyk, Y. V., Ostapyuk, A. Y., Kovalchuk, I. I., & Leskiv, K. Y. (2020). The effect of milk thistle, metiphen, and silimevit on the protein-synthesizing function of the liver of laying hens in experimental chronic cadmium toxicosis. Ukrainian Journal of Ecology, 10(6), 164–168. DOI: 10.15421/2020_276.

Bono, S., Feligioni, M., & Corbo, M. (2021). Impaired antioxidant KEAP1-NRF2 system in amyotrophic lateral sclerosis: NRF2 activation as a potential therapeutic strategy. Molecular Neurodegeneration, 16(1), 71. DOI: 10.1186/s13024-021-00479-8.

Borisenko, N. N., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Gubenko, I. Y., Mykhailiuk, Y. O., Riznyk, O. I., Aleksieiev, O. G., Gutyj, B. V., Lysianska, H. P., & Kurinnyi, A. V. (2019). Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity. Research Journal of Pharmacy and Technology, 12(11), 5455–5459. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00909.0.

Dang, X., Cho, S., & Kim, I. H. (2022). Silybum marianum seed extract supplementation positively affects the body weight of weaned piglets by improving voluntary feed intake. Journal of Animal Science and Technology, 64(4), 696–706. DOI: 10.5187/jast.2022.e39.

Dyachenko, L., Syvyk, T., & Kosyanenko, O. (2015). Influence of different levels of Cadmium in ration with natural detoxicant on performance, digestibility of substances and metabolism of nitrogen in young fattening pigs. Tekhnolohiia vyrobnytstva i pererobky produktsii tvarynnytstva, 1, 163–168.

Gul, I., Manzoor, M., Hashim, N., Shah, G.M., Waani, S.P.T., Shahid, M., Antoniadis, V., Rinklebe, J., & Arshad, M. (2021). Challenges in microbially and chelate-assisted phytoextraction of cadmium and lead – A review. Environmental Pollution, 287, 117667. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117667.

Gutyi, B., Ostapiuk, A., Kachmar, N., Stadnytska, O., Sobolev, O., Binkevych, V., Petryshak, R., Petryshak, O., Kulyaba, O., Naumyuk, A., Nedashkivsky, V., Nedashkivska, N., Magrelo, N., Golodyuk, I., Nazaruk, N., & Binkevych, O. (2019). The effect of cadmium loading on protein synthesis function and functional state of laying hens' liver. Ukrainian Journal of Ecology, 9(3), 222–226. URL: https://www.ujecology.com/articles/the-effect-of-cadmium-loading-on-protein-synthesis-function-and-functional-state-of-laying-hens-liver.pdf.

Gutyj, B. V., Hariv, I. I., Guta, Z. A., Leskiv, K. Y., Todoriuk, V. B., Khymynets, P. S., & Martyshuk, T. V. (2023). The effect of cadmium on the immune status of young cattle and the effects of corrective factors. Agrology, 6(2), 45–48. DOI: 10.32819/021207.

Gutyj, B. V., Martyshuk, T. V., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. H., Bushueva, I. V., Hariv, I. I., Bilash, Y. P., Brygadyrenko, V. V., Turko, Y. I., & Radzykhovskyi, M. L. (2022). Effect of liposomal drug based on interferon and extract from Silybum marianum on antioxidative status of bulls against the background of contamination of fodders by cadmium and plumbum. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 13(4), 419–425. DOI:10.15421/022255.

Gutyj, B. V., Ostapyuk, A. Y., Sobolev, O. I., Vishchur, V. J., Gubash, O. P., Kurtyak, B. M., Kovalskyi, Y. V., Darmohray, L. M., Hunchak, A. V., Tsisaryk, O. Y., Shcherbatyy, A. R., Farionik, T. V., Savchuk, L. B., Palyadichuk, O. R., & Hrymak, K. (2019). Cadmium burden impact on morphological and biochemical blood indicators of poultry. Ukrainian journal of Ecology, 9(1), 235–239. URL: https://www.ujecology.com/ articles/cadmium-burden-impact-on-morphological-and-biochemical-blood-indicators-of-poultry.pdf.

Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Hachak, Y., Shcherbatyy, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., & Krushelnytska, O. (2017). Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. Ukrainian Journal of Ecology, 7(4), 589–596.

Kailasam, S., & Peiter, E. (2021). A path toward concurrent biofortification and cadmium mitigation in plant-based foods. New Phytologist Foundation, 232(1), 17–24. DOI: 10.1111/nph.17566.

Kar, I., & Patra, A. K. (2021). Tissue Bioaccumulation and Toxicopathological Effects of Cadmium and Its Dietary Amelioration in Poultry-a Review. Biological Trace Element Research, 199(10), 3846–3868. DOI: 10.1007/s12011-020-02503-2.

Khazaei, R., Seidavi, A., & Bouyeh, M. (2022). A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (Silybum marianum) on some laboratory animals. Veterinary Medicine and Science, 8(1), 289–301. DOI: 10.1002/vms3.641.

Kowalczyk, P., Sulejczak, D., Kleczkowska, P., Bukowska-Ośko, I., Kucia, M., Popiel, M., Wietrak, E., Kramkowski, K., Wrzosek, K., & Kaczyńska, K. (2021). Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. International Journal of Molecular Sciences, 22(24), 13384. DOI: 10.3390/ijms222413384.

Kraikivska, H., Gutyj, B., Hunchak, A., Hunchak, V., Horalskyi, L., Sokulskyi, I., Martyshuk, T., Khariv, I., Slobodiuk, N., Demus, N., & Vus, U. (2023). Functional state and protein-synthesizing function of the liver of laying hens under conditions of cadmium loading. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(99), 171–175. DOI: 10.32718/nvlvet-a9928.

Lavryshyn, Y. Y., Gutyj, B. V., Leskiv, K. Y., Hariv, I. I., Yevtukh, L. H., & Shnaider, V. L. (2020). Influence of cadmium on the cellular part of the immune system of young cattle. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 3(2), 47–52. DOI: 10.32718/ujvas3-2.08.

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Zhelavskyi, M. M., Midyk. S. V., Fedorchenko, A. M., Todoriuk, V. B., Nahirniak, T. B., Kisera, Ya. V., Sus, H. V., Chemerys, V. A., Levkivska, N. D., & Iglitskej, I. I. (2020). Effect of Butaselmevit-Plus on the immune system of piglets during and after weaning. Ukrainian Journal of Ecology, 10(2), 347–352. DOI: 10.15421/2020_106.

Mylostyvyi, R., Lesnovskay, O., Karlova, L., Khmeleva, O., Kalinichenko, O., Orishchuk, O., Tsap, S., Begma, N., Cherniy, N., Gutyj, B., & Izhboldina, O. (2021). Brown Swiss cows are more heat resistant than Holstein cows under hot summer conditions of the continental climate of Ukraine. Journal of Animal Behaviour and Biometeorology, 9(4), 2134. DOI: 10.31893/jabb.21034.

Mylostyvyi, R., Sejian, V., Izhboldina, O., Kalinichenko, O., Karlova, L., Lesnovskay, O., Begma, N., Marenkov, O., Lykhach, V., Midyk, S., Cherniy, N., Gutyj, B., & Hoffmann, G. (2021). Changes in the spectrum of free fatty acids in blood serum of dairy cows during a prolonged summer heat wave. Animals, 11(12), 3391. DOI: 10.3390/ani11123391.

Nordberg, M., & Nordberg, G. F. (2022). Metallothionein and Cadmium Toxicology-Historical Review and Commentary. Biomolecules, 12(3), 360. DOI: 10.3390/biom12030360.

Ostapyuk, A. O., Gutyj, B. V., Kozenko, O. V., Dvyliuk, I. V., Shcherbatyi, A. R., Magrelo, N. V., Martyshuk, T. V., Klym, H. V., Krempa, N. Yu., Vus, U. M., Vysotskyi, A. O. (2024). The influence of milk thistle, metifen and silimevit on the protein synthesis function of the liver of laying hens under cadmium load. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(115), 57–63. DOI: 10.32718/nvlvet11508.

Ostapyuk, A. Y., Gutyj, B. V., Horalskyi, L. P., Mylostyvyi, R. V., Sokulskyi, I. M., Butsyak, A. A., Popadiuk, S. S., & Leskiv, Kh. Ya. (2023). Effect of milk thistle and silimevit on the functional state and protein synthesizing-function of the liver of laying hens under conditions of cadmium load. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 25(112), 145–150. DOI: 10.32718/nvlvet11224.

Ozturk, M., Metin, M., Altay, V., De Filippis, L., Ünal, B.T., Khursheed, A., Gul, A., Hasanuzzaman, M., Nahar, K., Kawano, T., & Caparrós, P. G. (2021). Molecular Biology of Cadmium Toxicity in Saccharomyces cerevisiae. Biological Trace Element Research, 199(12), 4832–4846. DOI: 10.1007/s12011-021-02584-7.

Rezapour, M., Rezapour, H. A., Chegeni, M., & Khanjani, N. (2021). Exposure to cadmium and head and neck cancers: a meta-analysis of observational studies. Reviews on Environmental Health, 36(4), 577–584. DOI: 10.1515/reveh-2020-0109.

Shehzad, M. A., Khan, M. A., Ali, A., Mohammad, S., Noureldeen, A., Darwish, H., Ali, A., Ahmad, A., Khan, T., & Khan, R. S. (2021). Interactive effects of zinc oxide nano particles and different light regimes on growth and silymarin biosynthesis in callus cultures of Silybum marianum L. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 49(1), 523–535. DOI: 10.1080/21691401.2021.1946069.

Shiyntum, H. N., & Ushakova, G. A. (2015). Protective/detoxicative function of metallothionein in the rat brain and blood induced by controlled cadmium doses. Visnyk Dnipropetrovskoho universytetu. Seriia: Biolohiia. Medytsyna, 6(2), 103–107. DOI: 10.15421/021519.

Slivinska, L. G., Shcherbatyy, A. R., Lukashchuk, B. O., Zinko, H. O., Gutyj, B. V., Lychuk, M. G., Chernushkin, B. O., Leno, M. I., Prystupa, O. I., Leskiv, K. Y., Slepokura, O. I., Sobolev, O. I., Shkromada, O. I., Kysterna, O. S., & Musiienko, O. V. (2019). Correction of indicators of erythrocytopoesis and microelement blood levels in cows under conditions of technogenic pollution. Ukrainian Journal of Ecology, 9(2), 127–135. URL: https://www.ujecology.com/articles/correction-of-indicators-of-erythrocytopoesis-and-microelement-blood-levels-in-cows-under-conditions-of-technogenic-poll.pdf.

Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., & Leskiv, K. Y. (2019). The level of lipid peroxidation products in the rats blood under prolonged cadmium and lead loading. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 2(3), 15–18. DOI: 10.32718/ujvas2-3.04.

Smychok, L., Gutyj, B., Sachuk, R., Khalak, V., Ilchyshyn, M., Vus, U., Stadnytska, O., Todoriuk, V., Martyshuk, T., Sobolta, A., Vysotskyi, A., & Magrelo, V. (2023). System of antioxidant protection of young cattle under cadmium load. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(99), 182–189. DOI: 10.32718/nvlvet-a9930.

Tajmohammadi, A., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). Silybum marianum (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant

in metabolic syndrome: A review. Phytotherapy Research, 32(10), 1933–1949. DOI: 10.1002/ptr.6153.

Tsekhmistrenko, O., & Tsekhmistrenko, S. (2015). Lipid peroxidation in the quail's kidney under Cadmium load and Sel-Plex influence. Tekhnolohiia vyrobnytstva i pererobky produktsii tvarynnytstva, 1, 203–207.

Vaid, M., & Katiyar, S. K. (2010). Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (Silybum marianum L. Gaertn.) (Review). International Journal of Oncology, 36(5), 1053–1060. DOI: 10.3892/ijo_00000586.

Vishchur, V. Y., Gutyj, B. V., Nischemenko, N. P., Kushnir, I. M., Salata, V. Z., Tarasenko, L. O., Khimych, M. S., Kushnir, V. I., Kalyn, B. M., Magrelo, N. V., Boiko, P. K., Kolotnytskyy, V. A., Velesyk, T., Pundyak, T. O., Gubash, O. P. (2019). Effect of industry on the content of fatty acids in the tissues of the honey-bee head. Ukrainian Journal of Ecology, 9(3), 174–179. URL: https://www.ujecology.com/ articles/effect-of-industry-on-the-content-of-fatty-acids-in-the-tissues-of-the-honeybee-head.pdf.

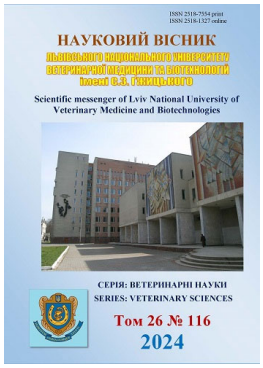
Wang, L., Tang, J., Wang, L., Tan, F., Song, H., Zhou, J., & Li, F. (2021). Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. Journal of Cellular Physiology, 236(12), 7966–7983. DOI: 10.1002/jcp.30468.

Yassin, N. Y. S., AbouZid, S. F., El-Kalaawy, A. M., Ali, T. M., Elesawy, B. H., & Ahmed, O. M. (2021). Tackling of Renal Carcinogenesis in Wistar Rats by Silybum marianum Total Extract, Silymarin, and Silibinin via Modulation of Oxidative Stress, Apoptosis, Nrf2, PPARγ, NF-κB, and PI3K/Akt Signaling Pathways. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 7665169. DOI: 10.1155/2021/7665169.

Zeng, L., Zhou, J., Wang, X., Zhang, Y., Wang, M., & Su, P. (2021). Cadmium attenuates testosterone synthesis by promoting ferroptosis and blocking autophagosome-lysosome fusion. Free Radical Biology and Medicine, 176, 176–188. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.028.

Zhao, C., Yu, D., He, Z., Bao, L., Feng, L., Chen, L., Liu, Z., Hu, X., Zhang, N., Wang, T., & Fu, Y. (2021). Endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy activation is involved in cadmium-induced ferroptosis of renal tubular epithelial cells. Free Radical Biology and Medicine, 175, 236–248. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.008.

Zheng, Y., Xiao, C., & Chi, R. (2021). Remediation of soil cadmium pollution by biomineralization using microbial-induced precipitation: a review. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 37(12), 208. DOI: 10.1007/s11274-021-03176-2.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11621
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 615.372:615.849.14

Izatizone in veterinary medicine and medicine

O. I. Lisniak[1]✉, B. V. Gutyj[1], B. D. Kordys[1], R. M. Fedin[1], M. L. Zastryzhna[1], T. P. Yaremchuk[2], O. V. Semiion-Lutsyshyn[2], L. V. Loziuk[3], R. M. Loziuk[3], T. O. Lisniak[3]

[1]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[2]*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*
[3]*Scientific and production association "Dobrodeya", Lviv, Ukraine*

Article info

Received 03.10.2024
Received in revised form 04.11.2024
Accepted 05.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-096-737-47-73
E-mail: mclisnyak@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska Str., 69, Lviv, 79010, Ukraine.

Scientific and production association "Dobrodeya", Doroshenka Str., 70, Lviv, 79000, Ukraine.

Lisniak, O. I., Gutyj, B. V., Kordys, B. D., Fedin, R. M., Zastryzhna, M. L., Yaremchuk, T. P., Semiion-Lutsyshyn, O. V., Loziuk, L. V., Loziuk, R. M., & Lisniak, T. O. (2024). Izatizone in veterinary medicine and medicine. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 142–148. doi: 10.32718/nvlvet11621

This scientific work is devoted to a comprehensive analysis of the results of the use of izatizone in combination with the microwave therapy method for the treatment of viral diseases in medicine and veterinary medicine. Viral infections remain one of the most pressing medical problems of our time, and the search for effective methods of prevention and treatment remains a high-priority task. The growing need to strengthen the fight against infectious diseases encourages us to expand the arsenal of antiviral agents and study the mechanisms of their action. The development of structurally profiled preparations and the study of molecular recognition between three-dimensional structures have become an integral part of the modern search for drugs. The work presents the results of a study in which the antiviral effect of izatizone and the microwave therapy method in combination was studied. The effect of this combination on different types of viruses and different categories of patients was studied. The results of the analysis confirmed the effectiveness of izatizone in the treatment of viral diseases and also showed that its combination with the method of microwave therapy contributes to a decrease in the duration of the disease and an improvement in clinical indicators. The results obtained may be of great importance for the further development of methods for the treatment of viral infections. They indicate the prospects of a combined approach to treatment based on the use of antiviral drugs and new methods of physiotherapy. These results can be used for further scientific research and the development of new methods for the treatment of viral infections in medicine and veterinary medicine.

Key words: *drugs, izatizone, viral diseases, therapy.*

Ізатізон у ветеринарії та медицині

О. І. Лісняк[1]✉, Б. В. Гутий[1], Б. Д. Кордис[1], Р. М. Федін[1], М. Л. Застрижна[1], Т. П. Яремчук[2], О. В. Семійон-Луцишин[2], Л. В. Лозюк[3], Р. М. Лозюк[3], Т. О. Лісняк[3]

[1]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[2]*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*
[3]*НВО "Добродея", м. Львів, Україна*

Ця наукова праця присвячена комплексному аналізу результатів застосування ізатізону в поєднанні з методом мікрохвильової терапії для лікування вірусних захворювань у медицині та ветеринарії. Вірусні інфекції залишаються однією з найактуальніших медичних проблем сучасності, і пошук ефективних методів профілактики та лікування залишається високопріоритетним завданням. Зростаюча потреба у посиленні боротьби з інфекційними хворобами спонукає розширювати арсенал противірусних засобів та вивчати механізми їх дії. Розробка структурно-профільних препаратів та дослідження молекулярного впізнавання між тривимірними структурами стали невід'ємною частиною сучасного пошуку лікарських засобів. У роботі наведені результати дослідження, в ході якого вивчалась антивірусна дія ізатізону та методу мікрохвильової терапії в поєднанні. Вивчено вплив цієї комбі-

нації на різні типи вірусів та різні категорії пацієнтів. Результати аналізу підтвердили ефективність ізатізону в лікуванні вірусних захворювань, а також показали, що його поєднання з методом мікрохвильової терапії сприяє зниженню тривалості хвороби та поліпшенню клінічних показників. Отримані результати можуть мати важливе значення для подальшого розвитку методів лікування вірусних інфекцій. Вони вказують на перспективність комбінованого підходу до лікування, що базується на використанні антивірусних препаратів та нових методів фізіотерапії. Дані результати можуть бути використані для подальшого наукового дослідження та розробки нових методів лікування вірусних інфекцій у медицині та ветеринарії.

Ключові слова: *препарати, ізатізон, вірусні захворювання, терапія.*

Вступ

В сучасному світі вірусні інфекції залишаються серйозною загрозою для здоров'я людей та тварин. Швидке поширення вірусів, висока мутаційна активність та здатність до антимікробної резистентності роблять ці захворювання складними в управлінні та лікуванні. Сучасна медицина та ветеринарія стикаються з викликом розробити ефективні методи профілактики та лікування вірусних інфекцій, які забезпечать швидке одужання пацієнтів та зниження ризику епідемій. Одним із перспективних напрямків дослідження є поєднання ізатізону та мікрохвильової терапії для боротьби з вірусними інфекціями у медицині та ветеринарії. Ізатізон, який характеризується високою антивірусною активністю та імуномодулюючими властивостями, в поєднанні з методом мікрохвильової терапії може стати перспективним рішенням для подолання різних типів вірусів та поліпшення стану хворих.

В даній науковій роботі проведено комплексний аналіз результатів застосування ізатізону в поєднанні з мікрохвильовою терапією для лікування вірусних захворювань у медицині та ветеринарії. Досліджено вплив цієї комбінації на різні типи вірусів, вивчено клінічні показники та ефективність лікування у різних категоріях пацієнтів. Проведений аналіз свідчить про перспективність та ефективність комбінованого застосування ізатізону та мікрохвильової терапії при лікуванні вірусних інфекцій. Отримані результати демонструють позитивний вплив цієї комбінації на клінічні показники, зниження тривалості хвороби та поліпшення якості життя пацієнтів. Комбінація ізатізону та мікрохвильової терапії виявила ефективність проти різних видів вірусів, зокрема герпесу, гепатитів, алергодерматозів та інших. Ці результати свідчать про можливість використання цього підходу для розробки нових антивірусних препаратів та методів лікування. Отримані дані дають основу для подальшого наукового дослідження та можуть сприяти розробці нових методів лікування вірусних інфекцій, які будуть ефективними в медицині та ветеринарії (Khomchyn, 1998; Loziuk et al., 2006; Zhang et al., 2015; Mishra et al., 2016; Shahbazy et al., 2017). Лікарські форми ізатізону для профілактики і лікування вірусних, бактеріальних і грибкових хвороб є композиціями, фармакологічний ефект яких обумовлений антиоксидантними, мембраностабілізуючими, імуномодулюючими та противірусними властивостями. При потраплянні препарату у верхні дихальні шляхи та легені він легко проникає через біологічні бар'єри і шкіру, блокує репродукцію вірусів, пригнічує розмноження патогенних мікроорганізмів, простіших і грибків. Він також сприяє підвищенню резистентності шляхом стимуляції клітинного та гуморального імунітету, зокрема посилення синтезу імуноглобулінів, фагоцитарної активності мононуклеарних клітин та підвищення рівня лізоциму (Zaika et al., 1995; Lozyuk & Onishchuk, 1997; Bolsunova et al., 2009; Zaika et al., 2010; Mikitenko et al., 2013). Ізатізон чутливий в терапії вірусних, бактеріальних та паразитарних захворювань, таких як віруси грипу, віруси герпесу, ентеровіруси, віруси віспи, гепатити, а також кандидомікози, аспергільози, стафілококи, стрептококи, пулороз, сальмонельоз, коліпаратифозні інфекції, простіші та паразити, такі як хламідії, токсоплазми, трихомонади, глисти, лямблії, фасціоли. Ефективність ізатізону підтверджує його широкий спектр впливу (понад 40) на різноманітні віруси, включаючи коронавірус, збудник COVID-19. Механізм дії включає специфічну противірусну активність проти збудника шляхом блокування ДНК, РНК і протеїну вірусних часток, що призводить до порушення їх репродукції та вірулентності. Також має місце опосередкована дія на макроорганізм через підвищення факторів резистентності, імунітету та індукцію інтерферону (Potopalsky & Lozyuk, 1995; Zaika et al., 2010; Mikitenko et al., 2013). Подальше вивчення біологічних, імунологічних та терапевтичних властивостей ізатізону на кафедрі хірургії Білоцерківського державного аграрного університету дозволило розширити його використання у ветеринарній медицині (Izdepskyi et al., 1997). Зокрема, були встановлені його імуностимулюючі властивості, що проявляються в стійкому підвищенні кількості загального білка, імуноглобулінів, лізоцимної та бактерицидної активності крові телят та свиней. Також були визначені показання для застосування ізатізону. Зокрема, це гнійно-некротичні процеси, такі як рани, абсцеси, флегмони, гнійно-некротичні ураження кінцівок, артрити, а також септичні запалення кістково-сухожилкових з'єднань. Було зазначено що при гриповій пневмонії мишей найбільш виражену профілактичну та лікувальну ефективність виявляє ізатизон, а також препарат украін та сума алкалоїдів чистотілу, введені за 4 години до зараження ($P < 0,001$ в обох випадках) (Lozjuk et al., 1996).

Мета досліджень

Основна мета даного наукового дослідження полягає в вивченні можливостей та ефективності застосування методів мікрохвильової рефлексотерапії та ізатізону для лікування та профілактики вірусних захворювань у ветеринарії та медицині, досягнення науково обґрунтованих та практично значущих результатів, спрямованих на подолання інфекційних хвороб шляхом підвищення імунорегуляційних механізмів організму. Ветеринарна медицина і медицина

стикаються зі зростаючою загрозою вірусних захворювань, які впливають на тварин та людей. Однак традиційні методи лікування та профілактики часто не забезпечують ефективних результатів та можуть призводити до розвитку лікарської резистентності. Тому важливо дослідити та розробити нові, нетрадиційні підходи до боротьби з вірусними захворюваннями. Ця робота спрямована на аналіз ефективності поєднання методів мікрохвильової рефлексотерапії та застосування ізатізону для підвищення ефективності лікування та профілактики вірусних захворювань. Дослідження передбачає вивчення впливу цих методів на імунорегуляцію організму, підвищення рівня специфічної та неспецифічної резистентності, а також з'ясування механізмів їх взаємодії з вірусами. Додатковою метою дослідження є встановлення можливостей використання ізатізону у ветеринарії та медицині як ефективного антивірусного препарату. Дослідження передбачає аналіз впливу ізатізону на репродукцію вірусів, зокрема на віруси, що породжують гострі респіраторні захворювання, дерматози, гастроентерити та інші вірусні захворювання. Важливим аспектом є також вивчення можливостей профілактики та зниження ризику зараження вірусними захворюваннями. Отже, дане дослідження прагне визначити ефективність та перспективи використання методів мікрохвильової рефлексотерапії та ізатізону в лікуванні та профілактиці вірусних захворювань як у ветеринарії, так і в медицині. Результати цього дослідження можуть сприяти розробці нових підходів до боротьби з вірусними інфекціями та забезпеченню здоров'я тварин і людей.

Матеріал і методи досліджень

Складності патогенезу запального процесу обумовлюють необхідність застосування препаратів багатофакторної дії, включаючи ізатізон. Ізатізон як препарат комплексної дії є перспективним і в акушерській і гінекологічній патології у великої рогатої худоби. Широке використання цього методу в господарствах Васильківського, Фастівського, Білоцерківського та Переяслав-Хмельницького районів Київської області підтверджує, що тривалість лікування становить 6,7 ± 0,3 днів при кількості лікувальних процедур 3,5 ± 0,1. Застосування ізатізону допомагає досягти рівня заплідненості у перехворілих корів 93,5 %, при тривалості неплідності 26,5–5,2 дня, що значно перевищує показники 53,8–80 % і 41–48 днів, які були зафіксовані за використання традиційних методів. За допомогою спільного застосування ізатізону та інтраабдомінального введення новокаїну досягається лікувальний ефект завдяки підвищенню захисних адаптивних реакцій організму, крово- та лімфообігу в тканинах матки та нормалізації метаболічних процесів. Ізатізон виступає як комплексний препарат противірусної, протимікробної та протипухлинної дії з імунотропними властивостями. Він може бути поданий як 2 % розчин метисазону в універсальному розчиннику (патент України № 1786, 19.10.93) (Potopalskyi & Loziuk, 1995). Молекула метисазону, головного діючого компоненту ізатізону, має конформаційно-лабільну структуру, і при використанні його у складі розчинника, який включає поліетиленгліколь та диметилсульфоксид, вона набуває більш високоенергетичного робочого стану, полегшуючи проникнення препарату до клітин та сприяючи широкому спектру біологічної дії ізатізону. Він був апробований на різних видах сільськогосподарських тварин, а також на собаках і кішках. При лікуванні гнійних ран, гнійно-некротичних виразок, після видалення абсцесів та флегмон і промиванні їх антисептичними розчинами препарат безпосередньо вводили у гнійні порожнини та нориці або застосовували за допомогою пов'язок чи дренажів. Спостерігалося рівномірне зростання грануляційної тканини по всій поверхні рани. Дво- чи триразове застосування ізатізону дозволяло підготувати рану до закриття глухими швами без подальших рецидивів гнійного запалення. При гнійно-фібринозному типі запалення практично відсутні аналогічні методи. У квітні 2020 року Анатолій Потопальський повідомив, що препарат є ефективним проти коронавірусу. Згідно з даними лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України", ізатізон на моделі коронавірусу проявив себе як ефективний противірусний препарат. Згідно з дослідженнями, він ефективно інгібує реплікацію коронавірусу в експерименті з індексом селективності 32,25. Цей результат перевищує критерій, що стосується перспективних противірусних препаратів, в 15–20 разів. Враховуючи механізм противірусної дії "Ізатізону", цей препарат буде ефективний і при мутантних формах коронавірусу, поява яких реальна в сучасному і недалекому майбутньому. Також було встановлено американськими дослідниками, що в insilico моделюванні методом молекулярного докінгу метисазон (основний компонент ізатізону) показав один з найкращих результатів серед 61 препарату як потенційний засіб у лікуванні COVID-19. Цей препарат характеризується високою ефективністю порівняно з попередниками – він малотоксичний, не має побічних ефектів та виявляє противірусну дію як in vivo, так і in vitro на широкому спектрі вірусних інфекцій. Ізатізон проявляє ефективність в профілактиці та лікуванні хвороб, спричинених вірусами і вірусно-мікробними агентами. Його дія охоплює герпесвіруси, міксовіруси (включаючи вірус грипу А, А-1, В, С), герпес лабіаліс, герпес зостер, хвороби Марека, інфекційний ларинготрахеїт птахів, бронхопневмонію коней, вірус ектромелії і вакцини віспи, вірус венесуельського енцефаломієліту коней, вірус ентериту собак, ентеровіруси водоплаваючих птахів, а також мікроорганізми: стрептококи, стафілококи, пневмококи, патогенні дріжджоподібні гриби та інші. Ефекти терапевтичної та профілактичної дії ізатізону мають пряму залежність від концентрації та способу застосування (Potopalsky & Lozyuk, 1995; Lozyuk & Onishchuk, 1997; Sych et al., 2007). Ізатізон здатний стимулювати неспецифічні фактори резистентності та специфічну ланку імунітету, що надає можливість використовувати препарат як самостійний імуномодулюючий засіб. Він збільшує кількість клітин, які експресують антиген CD69, індукує проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує функ-

ціональну активність Т-лімфоцитів, включаючи їх здатність до утворення лімфокінів. Він також стимулює активність природних кілерів, метаболічну та фагоцитарну активність макрофагів, забезпечує бактерицидність сироватки крові як селективний інгібітор транскриптази різних ретровірусів. Механізм дії полягає в затримці експресії ранніх вірусних генів, реплікації та синтезу вірусної РНК, що призводить до значного ослаблення захисту вірусу від дії інтерферону. В порівняльному аспекті з відомими лікувальними препаратами в адекватних умовах застосування ізатізон характеризується 80–100 % захисним ефектом. Його висока противірусна ефективність підтверджується в результатах досліджень на герпесах та менінгоенцефаліті у хворих тварин, де виживаність мишей досягала 72 %. Ізатізон є розчинною формою метісазону, яка використовується в Україні з 1971 року. Досліджуваний нами препарат застосовується в медицині для амбулаторного лікування різних інфекцій та загострень хронічних захворювань. За 20 років дослідження ізатізон успішно випробувано у лікуванні 570 осіб різного віку і статі, хворих ГРВІ, у тому числі 20 дітей, вилікуваних цим препаратом, починаючи з 1997. В гінекології він використовується у вигляді спринцювань, мікроклізм, тампонів тощо і виявив особливо терапевтичний ефект при таких урогенітальних інфекціях, як трихомоніаз, хламідіоз, цитомегалія, урогенітальний герпес. Лікування препаратом призводило до повного одужання за 5–7 днів при гострій формі захворювання і за 10–14 днів – при хронічній. У дерматології він використовується у вигляді аплікацій 2–3 рази на день при таких захворюваннях, як простий герпес, оперізуючий лишай, висівковий лишай, еритразм, а також при епідермофітії і руброфітії стоп та інших. При лікуванні вірусних дерматозів, а саме герпесу простого, у 50 хворих виявлено позитивний терапевтичний ефект і значне скорочення періоду клінічного виздоровлення. У стоматології препарат застосовується при лікуванні хронічного періодонтиту, кистогранульоми, хронічного герпетичного стоматиту, рецидивуючого герпесу, кандидозних хейлітів, кутових кандидомікотичних стоматитів, пульпітів та інших захворювань. Ізатізон застосовується у різних лікарських формах, таких як інстиляції, накладання пов'язок, турунди. Також він виявився ефективним у лікуванні вірусного гепатиту В, інфекційного мононуклеозу, гострих респіраторних захворювань та інших інфекційних захворювань (Loziuk et al., 2006).

Так, зокрема, методи досліджень включали проведення аналізу ефективності застосування ізатізону в умовах акушерсько-гінекологічного стаціонару. Для цього ізатізон вводився інтравагінально шляхом інстиляції в 35 жінок з хворобами піхви і шийки матки. Ця група включала 20 жінок з цервіцитами бактеріо-вірусної етіології та 15 жінок з вагінозом. Перед початком лікування були проведені різні дослідження, такі як бактеріоскопічний і бактеріологічний аналізи вмісту піхви, цервікального каналу та уретри, ДНК діагностика епітеліальних клітин шийки матки на наявність патогенних мікроорганізмів, а також кольпоскопія. Усім жінкам було призначене загальне лікування, включаючи інтравагінальну інстиляцію ізатізону. Під час лікування ізатізоном його розчин розбавляли водою у співвідношенні 1:2 і вводили 5–10 мл розчину на одну інстиляцію протягом 7–10 днів. Було зауважено, що в результаті лікування ізатізоном спостерігалось унормування терміну епітелізації шийки матки та вмісту піхви за всіма показниками. Повторна ДНК діагностика не виявила патогенної мікрофлори. Виявлено, що у жінок з цервіцитами бактеріо-вірусної етіології під впливом комплексного лікування з ізатізоном епітелізація шийки матки відбулася впродовж 10–12 днів. Аналогічні результати були отримані в клінічній групі жінок з вагінозом. Висновок з цього дослідження показав, що ізатізон є ефективним засобом для комплексного лікування запальних захворювань піхви та шийки матки. Додатково встановлено, що одночасне застосування ізатізону та мікрохвильової рефлексотерапії збільшує ефективність противірусної дії препарату в 4–6 разів, причому ізатізон виявився більш дієвим, ніж ацикловір. Результати 16-річних спостережень підтверджують стійке вилікування і позитивні ефекти в терапії безпліддя за допомогою ізатізону. Це дослідження підтверджує важливість та перспективи застосування ізатізону як противірусного та протизапального препарату в гінекологічній практиці. Мікрохвильова терапія являє собою нову технологію лікування, яка використовує електромагнітне випромінювання міліметрового діапазону низької інтенсивності. Аналіз отриманих результатів за більш ніж 20 років вказує на високу ефективність мікрохвильової терапії при різних патологічних станах, таких як надмірна вага, хронічні запальні процеси, пневмонії різної етіології, гінекологічні та гастроентерологічні захворювання, нирковокам'яна і жовчнокам'яна хвороби, а також захворювання нервової системи.



Рис. 1. Прилад для (МРТ-терапії) "Електроніка УВЧ – 101-102"

У цьому контексті встановлено, що паралельне застосування мікрохвильової терапії і місцевого застосування розчину метисазону (ізатізону) значно збільшує ефективність противірусної дії останнього у 4–6 разів порівняно з ацикловіром. Таким чином, мікрохвильова терапія у поєднанні з ізатізоном має значний

потенціал для використання у системі охорони здоров'я України. Застосування цих сучасних методів оздоровлення та нового покоління електронної медичної техніки спільно з досягненнями квантової медицини, су-джок-терапії, рефлексології, арома- та світлотерапії потребує вивчення та впровадження в медичну практику. Сутність цих методів подібна до рефлексотерапії і полягає в руйнуванні функціональної організації патологічних джерел збудження, одночасно зі стабілізацією нормальної фізіологічної рівноваги між процесами збудження та гальмування в центральній нервовій системі. Принцип дії полягає у безконтактній, безмедикаментозній, біоенергоінформаційній корекції фізіологічного стану організму шляхом локального неінвазивного впливу на точки акупунктури, рефлексогенні зони та рецепторні поля. Мікрохвильова терапія широко застосовується в гастроентерології, гінекології, пульмонології, кардіології, імунології, вертеброневрології, дерматології на базі медико-біологічного центру науково-виробничого об'єднання "ДОБРОДЕЯ". В наших дослідженнях був застосований прилад для (МРТ-терапії) "Електроніка УВЧ – 101-102". Це дослідження відкриває перед вченими та медичними спеціалістами перспективи використання ізатізону та мікрохвильової терапії у комплексі для поліпшення стану здоров'я та лікування різноманітних захворювань. Результати лікування хворих з патологіями шкіри, такими як висівковий лишай та епідермофітія стоп ніг, також були позитивними. Лікування проводилося за допомогою ізатізону та методу мікрохвильової рефлексотерапії, що сприяло швидкому відновленню та видужанню хворих. У разі хронічних запальних захворювань дихальних шляхів, кишково-шлункового тракту, ревматизму, опорно-рухового апарату, гормональних розладів було зареєстроване значне поліпшення у 85 % випадків та повне видужання у 90 % випадків при використанні методів мікрохвильової рефлексотерапії та ізатізону. Ці методи також показали позитивні результати у лікуванні герпесу простого, цитомегаловірусних уражень, хламідійного безпліддя, ревматоїдного поліартриту, виразки шлунка, вірусних гепатитів та інших захворювань. При цьому порівнянний аналіз показав, що ізатізон характеризується вищою антивірусною активністю порівняно з деякими іншими антивірусними препаратами. Метод мікрохвильової рефлексотерапії (МРТ) в комбінації з ізатізоном збільшує ефективність препарату в кілька разів, особливо це помітно у випадках пневмоній та вірусних гепатитів. Загальний захисний ефект ізатізону щодо патогенних вірусів становить 80–100 %, і він одночасно збільшує специфічну та неспецифічну резистентність організму. Це свідчить про імунорегулюючий вплив ізатізону, який не впливає на кровотворення. Таким чином, ретроспективний аналіз показав перспективність та доцільність поєднання методів традиційної медицини та сучасної електронної медичної техніки для досягнення безмедикаментозної корекції. Використання біологічної гармонії, квантової фізики живого та методів мікрохвильової рефлексотерапії показали високу ефективність при лікуванні різних патологічних станів, включаючи хронічні захворювання, вірусні дерматози, пневмонії, гінекологічні й гастроентерологічні захворювання та інші.

Результати та їх обговорення

У цьому розділі розглядаються докладні результати наших досліджень з використання ізатізону в ветеринарії та медицині у поєднанні з методом мікрохвильової терапії. Дослідження охопили широкий спектр вірусних інфекцій, де застосування цього препарату показало вражаючі клінічні результати.

Ефективність ізатізону в лікуванні вірусних та інших інфекційних захворювань: найважливіший аспект наших досліджень полягає у підтвердженні високої ефективності ізатізону в поєднанні з мікрохвильовою терапією при вірусних захворюваннях. Зокрема препарат використовували у вигляді аерозолю при респіраторних захворюваннях та вводили в порожнини носа по 2 мл протягом 2–3 днів. Зовнішньо ізатізон наносили на болючі місця 3–4 рази на день при терапії вірусних, мікробних, паразитарних хворобах людини а саме герпес лабіаліс, герпес зостер, генітальний герпес, дерматити, екзема, гнійні рани, отити, опіки, грибкові ураження. Проведені експерименти дозволили виявити, що спільне застосування ізатізону та мікрохвильової терапії сприяє значному зменшенню тривалості інкубаційного періоду та різкому поліпшенню клінічних симптомів у пацієнтів. В групі хворих, які отримували комбінований метод лікування, вдалося досягти одужання в 87 % випадків, що забезпечує високий рівень клінічної ефективності порівняно з 62 % у групі, що лікувалася за традиційними методами. Ізатізон виявився ефективним у лікуванні вірусного гепатиту В, інфекційного мононуклеозу, гострих респіраторних захворювань та інших інфекційних захворювань. За 20 років дослідження ізатізон успішно випробувано у лікуванні 570 осіб різного віку і статі, хворих ГРВІ, у тому числі 20 дітей, вилікуваних цим препаратом, починаючи з 1997.

У дерматології ізатізон був ефективний при таких захворюваннях, як простий герпес, оперізуючий лишай, висівковий лишай, еритразм, а також при епідермофітії і руброфітії стоп та інших. При лікуванні вірусних дерматозів, а саме герпесу простого, у 50 хворих виявлено позитивний терапевтичний ефект і значне скорочення періоду клінічного видоровлення.

У стоматології ефективність препарату виявлена при лікуванні хронічного періодонтиту, кистогранульоми, хронічного герпетичного стоматиту, рецидивуючого герпесу, кандидозних хейлітів, кутових кандидомікотичних стоматитів, пульпітів та інших захворювань (Doroshenko et al., 2011).

Протиревматичний ефект ізатизону: препарат зарекомендував себе як унікальний протиревматичний засіб. При пероральному системному лікуванні він за декілька днів вживання знизив больові відчуття, набряк, поліпшив рухливість. Протягом 7-денного курсу застосування ізатізон забезпечив значне зниження показників ШОЕ, С-реактивного протеїну.

Ізатізон при комплексному лікуванні гінекологічних і урологічних інфекцій у жінок: застосування ізатізону у вигляді спринцювань, тампонів, мікроклізм,

супозиторіїв в поєднанні з мікрохвильовою терапією забезпечує позитивний ефект і повне одужання при урогенітальних інфекціях гострої форми за 5–7 днів та 10–14 днів хронічної форми. Ізатізон є ефективним засобом для комплексного лікування запальних захворювань піхви та шийки матки, таких як цистит, цервіцит бактеріо-вірусної етіології і вагіноз. Встановлено, що одночасне застосування ізатізону та мікрохвильової рефлексотерапії збільшує ефективність противірусної дії препарату в 4–6 разів, причому ізатізон виявився більш дієвим, ніж ацикловір. Результати 16-річних спостережень підтверджують стійке вилікування і позитивні ефекти в терапії безпліддя за допомогою ізатізону. Це дослідження підтверджує важливість та перспективи застосування ізатізону як противірусного та протизапального препарату в гінекологічній практиці.

Застосування ізатізону в ветеринарії: наші дослідження вказують на великий потенціал ізатізону в ветеринарній медицині для лікування віспи, вірусу герпесу і грипу, хвороби Марека, інфекційного трахеїту, бронхопневмонії, гострих респіраторних захворювань, колебактеріозів, грибкових інфекційних захворювань кролів, пушистих звірів, поросят, свиней, корів, телят, лошат, курей, водоплаваючих птахів, бджіл. Експерименти з використанням ізатізону у ветеринарних пацієнтів, які страждають від різних вірусних інфекцій, дали переконливі результати. У групі тварин, що отримувала ізатізон в поєднанні з мікрохвильовою терапією, спостерігалося відмінне зниження репродукції вірусів та поліпшення загального стану. Як наслідок – досягнуті високі показники одужання – 82 %, порівняно з 58 % в групі, що отримувала лише стандартні методи.

Спектр вірусів, що піддавались дослідженню: у дослідженнях були ретельно вивчені різні типи вірусних захворювань, включаючи алергодерматози, нейродерматити, герпес (в тому числі герпес простий та оперізуючий), цитомегаловіруси, токсоплазми, виразки шлунка, гастроентерити, мікози, ревматоїдний поліартрит, вірусні гепатити та інші. Виявлено, що застосування ізатізону в комбінації з мікрохвильовою терапією приводить до значного зниження активності цих вірусів та поліпшення загального стану хворих.

Аналіз результатів застосування ізатізону у ветеринарії і медицині в поєднанні з мікрохвильовою терапією: отримані результати наших досліджень свідчать про важливе значення ізатізону в сфері боротьби з вірусними інфекціями у ветеринарії і медицині. Основний акцент у дослідженнях був зроблений на встановлення ефективності комбінації ізатізону та методу мікрохвильової терапії в лікуванні вірусних захворювань. Виходячи з детального аналізу отриманих результатів, варто звернути увагу на значне поліпшення клінічних показників у пацієнтів, які отримували комбінований метод лікування. Спільне застосування ізатізону та мікрохвильової терапії дозволило значно скоротити тривалість інкубаційного періоду, а також зменшити прояви хвороби у пацієнтів. Це є особливо важливим аспектом при лікуванні вірусних захворювань, оскільки зниження тривалості хвороби сприяє швидкому відновленню пацієнтів та може допомогти у врятуванні життя в критичних ситуаціях.

Високий рівень одужання: дані з досліджень свідчать про високий рівень одужання у пацієнтів, які були піддані комбінованому лікуванню ізатізоном та мікрохвильовою терапією. В обох сферах – медицині та ветеринарії – було досягнуто значущого збільшення показників клінічної ефективності порівняно з традиційними методами. Це свідчить про потенційну здатність цього підходу до швидкого та успішного одужання пацієнтів.

Широкий спектр вірусних інфекцій: результати наших досліджень вказують на універсальність ефективності ізатізону в боротьбі з різноманітними вірусними інфекціями. Детальне дослідження різних типів вірусів, що спричиняють герпес, гепатити, алергодерматози та інші, свідчить про широкий спектр дії ізатізону. Це може відкрити нові перспективи в боротьбі з вірусними захворюваннями, які становлять значний медичний та ветеринарний інтерес.

Потенціал для майбутніх досліджень: отримані результати створюють підставу для подальших досліджень та розробки нових підходів до лікування вірусних інфекцій. Перспективи використання ізатізону в поєднанні з мікрохвильовою терапією можуть бути вивчені глибше для підтвердження його ефективності, оптимізації дозування та виведення на фармацевтичний ринок нових антивірусних препаратів. У даній науковій роботі було проведено глибокий аналіз застосування ізатізону у ветеринарії та медицині в поєднанні з методом мікрохвильової терапії для боротьби з вірусними інфекціями.

Ці результати вказують на важливість цього підходу в подоланні вірусних захворювань, які становлять серйозний виклик для сучасної медицини та ветеринарії. Цей підхід може стати новою стратегією для лікування та профілактики вірусних захворювань у медицині та ветеринарії, сприяючи швидкому одужанню та поліпшенню якості життя пацієнтів. Аналіз клінічних досліджень підтверджує високу ефективність комбінації ізатізону та мікрохвильової терапії при лікуванні вірусних інфекцій. Виявлено поліпшення клінічних показників, скорочення тривалості інкубаційного періоду та значний рівень одужання у пацієнтів, що піддавалися комбінованому лікуванню. Велике значення має широкий спектр дії ізатізону, який виявився ефективним проти різних типів вірусних хвороб, таких як герпес, гепатити, алергодерматози та інші. Зазначені результати свідчать про можливість використання цього підходу для швидкого та успішного лікування вірусних інфекцій в медицині та ветеринарії. Потенціал ізатізону в поєднанні з мікрохвильовою терапією може стати основою для подальшого дослідження та розробки нових антивірусних препаратів. Проаналізувавши отримані результати, можна зробити висновок, що комбінація ізатізону та мікрохвильової терапії є перспективним підходом у лікуванні вірусних захворювань у медицині та ветеринарії. Цей підхід може допомогти поліпшити якість лікування, знизити тривалість хвороби та сприяти швидкому одужанню пацієнтів. Дані досліджень дають основу для подальших наукових розвідок та мо-

жуть відкрити нові горизонти в боротьбі з вірусними інфекціями для поліпшення здоров'я людей та тварин.

Висновки

На основі отриманих результатів можна стверджувати, що використання ізатізону у ветеринарній медицині та медицині в поєднанні з мікрохвильовою терапією є вельми ефективним методом для боротьби з різноманітними вірусними інфекціями. Такий підхід відкриває нові можливості для ефективного лікування та профілактики вірусних захворювань у сфері медицини та ветеринарії.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Bolsunova, O. I., Zaika, L. A., Potopalskyi, A. I., Yurkevych, L. N., Vorobiova, I. I., Loziuk, L. V., Terentiev, A., Rybalko, S. L., & Diadiun, S. T. (2009). Vitchyznianyi protyvirusnyi preparat Izatizon pidvyshchuie pryrodnu rezystentnist orhanizmu. Veterynarna medytsyna, 92, 59–63. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vetmed_2009_92_17 (in Ukrainian).

Doroshenko, S. I. Potopalskyi, A. I., Shahalina, S. S., & Shahalin, S. Yu. (2011). Vykorystannia preparatu "Izatizon" u stomatolohichnii praktytsi. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh, 5, 83–85. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usa_2011_5_23 (in Ukrainian).

Izdepskyi, V. Y., Rublenko, M. V., Ilnytskyi, M. H., & Velbovets, M. V. (1997). Rekomendatsii shchodo zastosuvannia izatizonu u praktytsi veterynarnoi medytsyny. Bila Tserkva: NIV MPP "Mustanh" (in Ukrainian).

Khomchyn, N. (1998). Mikrokhvylova refleksoterapiia v orhanizatsii medychnoi dopomohy. zhurn. Vseukrainskoho likarskoho tovarystva, "Ukrainski medychni visti", 7 konhres svitovoi federatsii ukrainskykh likarskykh tovarystv, 16-20 serpnia 1998 r. Uzhhorod, Ukraina; chastyna druha, 1-2, 10 (in Ukrainian).

Loziuk, L. V., Kordys, B. D., & Lisniak, O. I. (2006). Perspektyvy zastosuvannia Izatizonu ta mikrokhvylovoi refleksoterapii v klinichnii praktytsi. Biomedical and Biosocial Anthropology, 7, 198 (in Ukrainian).

Loziuk, R. M., Lisniak, O. I., Loziuk, L. V. (1996). Teoretychni osnovy ta eksperymentalne pidtverdzhennia protyvi-rusnoi efektyvnosti preparatu "Ukrain". Zheneva, vyp XXII. Bioscience ediprintint, 141–145 (in Ukrainian).

Lozjuk, R. M., Lisnyak, O. I., & Lozjuk, L. V. (1996). Theoretical grounds and experimental confirmation of the antiviral effect of the preparation Ukrain. Drugs under experimental and clinical research, 22(3-5), 213–217. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8899334.

Lozyuk, L. V., & Onishchuk, F. D. (1997). Drug therapy of viral infections. Kiev, Naukova Dumka (in Ukrainian).

Mikitenko, N., Potopalskyy, A., Zaika L., Bolsunova, O., & Karpov, O. (2013). Pre-clinical study of the drug Izatizon. Ukrainian Food Journal, 2(4), 535–541. URL: https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20143277266.

Mishra, P., Kumar, A., Mamidi, P., Kumar, S., Basantray, I., Saswat, T., Das, I., Nayak, T. K., Chattopadhyay, S., Subudhi, B. B., & Chattopadhyay, S. (2016). Inhibition of Chikungunya Virus Replication by 1-[(2-Methylbenzimidazol-1-yl) Methyl]-2-Oxo-Indolin-3-ylidene] Amino] Thiourea(MBZM-N-IBT). Scientific reports, 6, 20122. DOI: 10.1038/srep20122.

Potopalsky, A. I., & Lozyuk, L. V. (1995). Antiviral, antitumor drug IZATIZON. Lviv: "Naukova Dumka" (in Ukrainian).

Potopalskyi, A. I., & Loziuk, L. V. (1995). Protyvirusnyi preparat Izatizon. Patent Ukrainy № 1786-29.10.93 (25.10.95). Biul. № 3 (in Ukrainian).

Shahbazy, M., Pakravan, P., & Kompany-Zareh, M. (2017). Multivariate spectrochemical analysis of interactions of three common Isatin derivatives to calf thymus DNA in vitro. Journal of biomolecular structure & dynamics, 35(12), 2539–2556. DOI: 10.1080/07391102.2016.1225604.

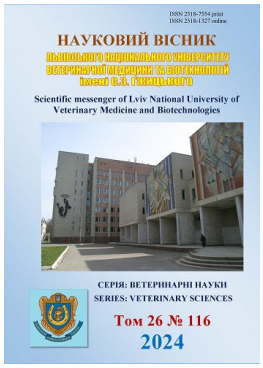
Sych, H. O., Buchatskyi, L. P., Matviienko, N. M., Zaika, L. A., & Potopalskyi, A. I. (2007). Vykorystannia preparatu «Izatizon» u rybnytstvi. Rybohospodarska nauka Ukrainy, 2, 41–47. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/rnu_2007_2_10 (in Ukrainian).

Tsuvariev, O. Yu., Starozhuk, O. V., Karpova, I. S., Palchykovska, L. H., Zaika, L. A., Shyrina, T. V., Lylo, V. V., & Korneliu, O. I. (2018). Nekanonichni DNK-zviazuvalni vlastyvosti potentsiinykh komponentiv protypukhlynnoi kompozytsii (tsytokin AIMP1/p43, lektyn SNA, izatizon), yaki zdatni vplyvaty na rizni misheni. Faktory eksperymentalnoi evoliutsii orhanizmiv, 22, 323–328. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/feeo_2018_22_55 (in Ukrainian).

Zaika, L. A., Bolsunova, O. I., & Potopalskyi, A. I. (2010). Protyvirusni, protypukhlynni ta imunomodeliuiuchi vlastyvosti likuvalnoho preparatu IZATIZON. K., Kolobih (in Ukrainian).

Zaika, L. A., Bolsunova, O. I., Patskovsky, Yu. V., et al. (1995). The antiviral drug izatizon possesses no mutagenic action and stimulates proliferation of cells of immune system. Biopolymers and the cell, 11(5), 69–78.

Zhang, X. M., Guo, H., Li, Z. S., Song, F. H., Wang, W. M., Dai, H. Q., Zhang, L. X., & Wang, J. G. (2015). Synthesis and evaluation of isatin-β-thiosemicarbazones as novel agents against antibiotic-resistant Gram-positive bacterial species. European journal of medicinal chemistry, 101, 419–430. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.06.047.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11622
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 615.31:547.79:615.281

Acute and chronic toxicity of an antifungal agent based on 1,2,4-triazole

S. Stratii[1], V. Hunchak[1], R. Vasiv[1]✉, N. Koropetska[2], Kh. Leskiv[1]

[1]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[2]*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Article info

Received 30.09.2024
Received in revised form 31.10.2024
Accepted 01.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-811-16-53
E-mail: vasivros@ukr.net

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska St., 69, Lviv, 79010 Ukraine.

Stratii, S., Hunchak, V., Vasiv, R., Koropetska, N., & Leskiv, Kh. (2024). Acute and chronic toxicity of an antifungal agent based on 1,2,4-triazole. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 149–154. doi: 10.32718/nvlvet11622

In the course of experimental studies, it was determined that the investigated antifungal agent for local application, with thiophene derivative of 1,2,4-triazole as the active ingredient and pumpkin and lavender oils as the base, is low in toxicity. The DL_{50} of the drug upon single dermal application is higher than 2000 mg/kg (Category 5), and for intragastric administration, it is above 5000 mg/kg (Class IV toxicity, "low-toxicity substances"). It was found that during the acute toxicity studies, "Fungimazole" did not cause any mortality in animals or any clinical signs of intoxication. Observations of the test animals showed that they had a satisfactory appetite, were active and mobile, and their behavioral and reflex responses were preserved. A transient suppression of the central nervous system state was noted in the animals at the highest applied dose of the investigated agent, but it was short-lived and recoverable. With prolonged (28-day) dermal application of the "Fungimazole" liniment at a therapeutic dose, no reactions were noted in the laboratory animals, particularly in the skin. The local and post-resorptive effects of the investigated agent at multiple (5 and 10 times) therapeutic doses were characterized by specific shifts in the homeostasis system of the animals. In the absence of characteristic changes in the hematopoietic system, signs indicating a depressed liver functional state were observed. In laboratory rats, the weight coefficients of the liver, spleen, and heart increased under these conditions. The number of platelets and lymphocytes in the blood also rose. The creatinine level in the blood serum and AsAT, AlAT, AP, and LDH activity were higher than the control values. Further studies showed that just 5–7 days after the last liniment application on the skin, the functional state of the experimental animals fully recovered and was similar to that before the experiment.

Key words: *"Fungimazole", acute toxicity, dermal toxicity, laboratory rats, antifungal agent.*

Гостра та хронічна токсичність протигрибкового засобу на основі 1,2,4-тріазолу

С. Стратій[1], В. Гунчак[1], Р. Васів[1]✉, Н. Коропецька[2], Х. Леськів[1]

[1]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[2]*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

У процесі експериментальних досліджень було з'ясовано, що досліджуваний протигрибковий засіб для місцевого застосування, діючою речовиною якого є тіопохідна 1,2,4-тріазолу а основою – олія гарбузова і лавандова, є малотоксичним. DL_{50} препарату за одноразового нашкірного застосування вища за 2000 мг/кг м.т. (5 категорія), а за внутрішньошлункового – за 5000 мг/кг м.т. (IV клас токсичності, "малотоксичні речовини"). Встановлено, що за дослідження гострої токсичності, "Фунгімазоль" не викликав ні загибелі тварин, ні жодних клінічних проявів інтоксикації. Спостереження за піддослідними тваринами показали, що вони мали задовільний апетит, були активними, рухливими, поведінкові і рефлекторні реакції збережені. Виявлене в них не тривале в часі пригнічення стану центральної нервової системи, від найбільшої застосованої дози досліджуваного засобу, мало короткочасовий і відновлювальний характер. За тривалого (28 діб) нашкірного нанесення лініменту "Фунгімазоль" в терапевтичній дозі реакції організму в лабора-

торних тварин, зокрема шкіри не відзначено. Місцева і пострезорбтивна дія досліджуваного засобу в кратних (5 і 10), по відношенню до терапевтичної, дозах характеризувалась певними зрушеннями в системі гомеостазу організму тварин. За відсутності характерних змін у тварин зі сторони кровотворної системи відзначено ознаки, які характеризують пригнічений функціональний стан печінки. У лабораторних щурів, за цих умов, зростали вагові коефіцієнти маси печінки, селезінки і серця. У крові зростала кількість тромбоцитів і лімфоцитів. Вищим за показник контролю був у сироватці крові рівень креатиніну та активність АсАт, АлАТ, ЛФ і ЛДГ. Подальші дослідження показали, що вже через 5–7 діб після останнього нанесення лініменту на шкіру функціональний стан організму тварин, які були в експерименті, повністю відновлювався і був таким, як до початку досліду.

***Ключові слова**: "Фунгімазоль", гостра токсичність, нашкірна токсичність, лабораторні щури, протигрибковий засіб.*

Вступ

Грибкові ураження шкіри у домашніх тварин є досить поширеною патологією. Терапія дерматофітних інфекцій у собак і котів є непростою і, зазвичай, включає комбінацію місцевих і системних фунгіцидних засобів (Frymus et al., 2013).

Арсенал засобів протигрибкової дії є досить широким. На сьогодні до найбільш ефективних і вживаних у практиці ветеринарної медицини препаратів відносять гризеофульвін, тербінафін, інтраконазол, флуконазол та інші. Однак, ефективність їх не завжди є достатньою, і як наслідок видовжується період лікування тварин. Причиною низького такого терапевтичного ефекту може бути як недостатнє проникнення ліків у тканини так і вироблена до фунгіцидних засобів резистентність (Puls et al., 2018).

Місцева терапія дерматомікозів має свою історію. Описано використання ряду протигрибкових засобів за місцевого застосування. Так, з цієї метою часто рекомендують застосовувати еніл-коназол, вапняно-сірчані суміші, шампуні з міконазолом, хлоргексидину біглюконат тощо. Однак, вважається, що терапевтичний ефект мазей, паст, лініментів, гелів і кремів знижується через низьку здатність діючих речовин, з цих лікарських форм, проникати через шерсть. Крім того, описано випадки підвищеної чутливості собак і котів до частого нанесення на їх шкіру м'яких лікарських форм (Puls et al., 2018).

В практиці гуманної і ветеринарної медицини новими протигрибковими препаратами широкого спектру дії є засоби триазолового ряду (Deng et al., 2015; Martynyshyn et al., 2017; 2019; Hunchak et al., 2020). Нами, спільно з науковцями Запорізького державного медичного університету обґрунтовано склад, рецептуру та розроблено новий протигрибковий засіб у формі лініменту. Діючою речовиною препарату, під назвою "Фунгімазоль", є тіопохідна 1,2,4-тріазолу, а основою – олія гарбуза і лаванди (20:1).

Доклінічні дослідження є найважливішою й обов'язковою передумовою створення нових ветеринарних лікарських засобів. Це, передусім, стосується здійснення скрупульозної оцінки потенційної небезпеки препарату в умовах випробувань гарантованої якості. Схема з'ясування загальнотоксичної дії досліджуваного засобу, як правило, включає дослідження гострої (підгострої), хронічної токсичності та кумуляції побічних властивостей і віддалених ефектів (Kotsiumbas et al., 2006; Vasylyev et al., 2021; Kushnir et al., 2021; 2022; Karpenko et al., 2022; Lavryshyn et al., 2023; Sachuk et al., 2023).

Важливою передумовою здійснення токсикологічних досліджень є дотримання вимог до тварин, яких підбирають для експериментів, їх утримання і годівля.

Отже, формуючи план доклінічних досліджень нового протигрибкового препарату "Фунгімазоль" було поставлено завдання дослідити гостру і хронічну його токсичність, визначити параметри токсичності та максимально толерантні, токсичні і летальні дози.

Мета досліджень

Метою досліджень було встановлення параметрів токсичності лініменту "Фунгімазоль" за внутрішньошлункового і нашкірного застосування.

Матеріал і методи досліджень

Завдання досліджень полягало у встановленні токсичності фунгімазолю на лабораторних тваринах за одноразового внутрішньошлункового введення ("Гостра токсичність"); з'ясуванні токсичності досліджуваного лініменту на лабораторних тваринах при одноразовому нашкірному застосуванні ("гостра нашкірна токсичність: процедура фіксованої дози", "Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure" OECD №402 (9 October 2017)) (OECD, 2017); дослідженні токсичності препарату "Фунгімазоль" за довготривалого нашкірного застосування ("Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study", OECD №410) (OECD, 1981).

Дослідження проводили у відповідності з методичними рекомендаціями, а саме: "Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин", і "Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів" (Kosenko et al., 1997).

Дослідження з вивчення гострої та хронічної токсичності новоствореного протигрибкового лініменту проводили на лабораторних тваринах (білі щури) в умовах віварію ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок (Львів) та лабораторії кафедри фармакології і токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького.

Експерименти на тваринах відповідали правилам і вимогам, передбаченим Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовується в експериментах і для інших наукових цілей (ENS №123, Страсбург, 1986) (Yevropeiska konventsiia…, 1986).

Вивчення гострої токсичності препарату "Фунгімазоль" за внутрішньошлункового введення проводили на білих щурах, віком 3–4 місяці, масою тіла 220–240 г. Препарат вводили одноразово внутрішньошлунково. Досліджуваний засіб "Фунгімазоль" застосовували в діапазоні доз 500, 1000, 3000 та 5000 мг/к г маси тіла. На кожну дозу препарату було використано по шість лабораторних тварин. При цьому, препарат у дозі 5000 мг/кг маси тіла було введено

повторно на подвійній кількості тварин. Спостереження за лабораторними тваринами вели впродовж 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, серцевий ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання (Kotsiumbas et al., 2006).

Дослідження з визначення гострої нашкірної токсичності лініменту "Фунгімазоль" проводили відповідно до вимог OECD №402 (Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure). Для досліду використовували здорових, молодих тварин з непошкодженою шкірою, масою тіла 220–240 г. За день до нанесення досліджуваного засобу проводили видалення шерсті з дорзальної поверхні тіла. Лінімент на підготовлену поверхню шкіри (площа 10% від загальної поверхні тіла) наносили рівномірно, тонким шаром. Досліджуваний засіб тримали в контакті зі шкірою упродовж 24 годин за допомогою простої марлевої пов'язки та не подразливої стрічки.

Дослідження нашкірної токсичності проводили у два етапи. На першому – при визначенні діапазону доз фунгімазоль наносили у дозах 200, 1000 та 2000 мг/кг маси тіла, використовуючи при цьому одну тварину на дозу.

На другому етапі досліджень, з урахуванням вже отриманих результатів досліджень, проводили основний дослід, в якому досліджуваний засіб застосовували двом тваринам у дозі 2000 мг/кг маси тіла. Після нанесення препарату "Фунгімазоль" спостереження за лабораторними тваринами вели впродовж 14 діб. При цьому звертали увагу на такі показники: зовнішній вигляд і поведінку тварин, стан їх шкіри і видимих слизових оболонок, відношення до корму, серцевий ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Вивчення нашкірної токсичності препарату "Фунгімазоль" за тривалого застосування проводили згідно з OECD №410 (Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study). Для досліду використовували молодих, здорових тварин з непошкодженою шкірою, масою тіла 220–240 г. За день до нанесення досліджуваного препарату виголювали шерсть з дорзальної поверхні тіла (10 % від загальної площі поверхні). Подібну процедуру проводили щотижнево. Досліджуваний препарат наносили рівномірно, наскільки це можливо, на підготовлену поверхню шкіри. Лінімент тримали в контакті зі шкірою 6 годин за допомогою пористої марлевої пов'язки та фіксуючої стрічки. Фунгімазоль наносили на шкіру щоденно впродовж 28 діб. Після закінчення періоду експозиції залишки досліджуваного препарату акуратно видаляли, використовуючи дистильовану воду або відповідний розчинник.

Для експериментального дослідження за принципом аналогів було сформовано чотири групи тварин, по п'ять щурів у кожній. Тваринам контрольної групи на попередньо підготовлену ділянку шкіри наносили воду, тваринам I дослідної групи ($Д_1$) – препарат "Фунгімазоль" в дозі 0,6 мл/кг маси тіла; II дослідної групи ($Д_2$) – 3 мл/кг маси тіла і III дослідної групи ($Д_3$) – 6 мл/кг маси тіла.

На наступний день після закінчення введення досліджуваного препарату або на 29-у добу досліду лабораторних тварин за легкого хлороформного наркозу декапітували, відбирали зразки проб внутрішніх органів, шкіри і крові. Проводили гематологічні, біохімічні і морфологічні дослідження. З'ясовано макроскопічну оцінку та визначено вагові коефіцієнти внутрішніх органів тварин контрольної і дослідних груп.

Для гематологічних досліджень використовували кров стабілізовану ЕДТА, а для біохімічних досліджень – сироватку крові. Вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокритну величину, число лейкоцитів, MCH, MCV, MCHC досліджували з використанням гематологічного аналізатора Mythic-18. У сироватці крові визначали загальний протеїн (рефрактометр ІРФ-22), активність ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЛДГ) та вміст креатиніну і сечовини з'ясовували загальновизнаними методами з допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 і стандартних наборів фірми Human.

Результати та їх обговорення

При вивченні гострої токсичності препарату "Фунгімазоль", за внутрішньошлункового введення, отримали дані, що наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати гострого досліду за внутрішньошлункового введення препарату "Фунгімазоль"

Кількість тварин у групі	Доза препарату мг/кг	Число загиблих		
		всього	у %	Середній час загибелі
6	500	0	0	0
6	1000	0	0	0
6	3000	0	0	0
6	5000	0	0	0
12	5000	0	0	0

У процесі експериментальних досліджень було встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення досліджуваного препарату "Фунгімазоль", навіть у найвищій досліджуваній дозі (5000 мг/кг м.т.), не спричиняло загибелі тварин. При цьому відзначено, що характерних клінічних ознак розвитку патологічного стану у щурів, на тлі дії препарату, теж не було. У процесі спостереження за піддослідними тваринами було з'ясовано, що будь-які розлади з боку центральної нервової системи (судоми, парези, паралічі), системи харчотравлення та виділення відсутні. Поведінкові реакції і рефлекторна активність у тварин

збережена. Шкіра, шкірний (волосяний) покрив як і слизові оболонки мали природний колір і блиск. Місцева подразнювальна реакція на дію досліджуваного засобу не мала характерного прояву. При цьому було відзначено, що на тлі незначного і нетривалого в часі пригнічення, яке виникало після застосування препарату "Фунгімазоль" в дозі 5000 мг/кг м.т., у тварин був збережений апетит, адекватна реакція на зовнішні подразники, відповідна рухова активність тощо. Отже, з урахуванням визначеної дози DL_{50}, яка є більшою за 5000 мг/кг м.т. досліджуваний засіб належить до IV класу токсичності, або малотоксичні речовини.

За дослідження гострої нашкірної токсичності фунгімазолю було встановлено, що, як в початковій дозі (200 мг/кг м.т.), так і 10 разів більшій за неї (2000 мг/кг м.т.), досліджуваний засіб за 24-годинної експозиції викликав лише незначне почервоніння шкіри в місті нанесення препарату та слабке пригнічення стану центральною нервової системи у лабораторних щурів, яке досить швидко зникало. Отже, з урахуванням того, що DL_{50}, за нашкірного одноразового нанесення препарату "Фунгімазоль", є вищою за 2000 мг/кг м.т. досліджуваний засіб за класифікацією УГС належить до 5 категорії (клас 5).

Оцінювали місцеву і, можливо, пострезорбтивну дію досліджуваного лініменту, з прогнозованою протигрибковою дією та встановили, що 28-ми добова щоденна його аплікація на шкіру не викликала загибелі тварин та клінічного прояву інтоксикації. Лабораторні щури увесь період досліду мали апетит, були активними і рухливими. Функціональний стан центральної нервової системи тварин дослідних груп нічим не відрізнявся від подібного в групі контролю. Відхилень зі сторони системи харчотравлення і виділення нами не відзначено (калові маси за характером і частотою дефекації та сеча – за кольором, кількістю і позовами до діурезу були однаковими у тварин дослідних і контрольної груп). Шкіра у тварин, на тлі дії препарату, була блискучою, нехарактерної її реакції на повторне нанесення лініменту не відзначено. Гіперемії, як і розчісування місця аплікації теж не було.

В кінці досліду, нами було проведено зважування тварин контрольної і дослідних груп, оскільки зміна їх маси тіла в період експерименту може відображати характер пошкоджень окремих органів та зміну певних функцій в організмі. Крім того, визначали вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів, як відсоткове співвідношення їх маси до маси тіла (табл. 2).

Таблиця 2

Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів (M ± m, n = 5)

Внутрішні органи	Групи тварин			
	контроль	1 група	2 група	3 група
Печінка	28,4 ± 0,46	28,3 ± 0,46	30,2 ± 0,64	29,4 ± 0,37
Селезінка	2,47 ± 0,22	2,32 ± 0,23	2,95 ± 0,79	2,57 ± 0,57
Серце	3,25 ± 0,19	3,36 ± 0,096	3,49 ± 0,08	3,73 ± 0,13
Легені	6,21 ± 0,25	8,13 ± 1,13	7,16 ± 0,48	6,26 ± 0,36
Нирки	8,99 ± 0,22	8,32 ± 0,29	8,87 ± 0,11	8,82 ± 0,12
Маса тіла, г	242,0 ± 16,4	244,0 ± 9,67	228,0 ± 6,82	232,0 ± 6,82

Примітка:* – P < 0,05,** – P < 0,01

За результатами дослідження встановлено, що маса тіла тварин дослідних груп, особливо $Д_2$ і $Д_3$ дещо зменшилась (на 5,8 і 4,2 %). У лабораторних щурів першої дослідної групи відзначено тенденцію до незначного зниження вагових коефіцієнтів маси селезінки (на 6,1 %) і маси нирок (на 7,45 %).

У тварин 2-ої дослідної групи спостерігали зростання вагових коефіцієнтів маси печінки (на 6,3 %), селезінки (на 19,4 %) та серця (на 7,4 %), на тлі зниження вагового коефіцієнту маси нирок.

У тварин 3-ої дослідної групи, які отримували зовнішньо препарат в найвищій концентрації, теж тенденційно зростав ваговий коефіцієнт маси печінки (на 3,5 %), селезінки (на 4 %) і серця (на 14,8 %). Маса нирок у тварин груп $Д_2$ і $Д_3$ суттєвих змін не зазнавала.

Формоутворюючою основою в досліджуваному лініменті була олія гарбуза і лаванди, які забезпечували не лише агрегатний стан м'якої лікарської форми, але й очевидно, визначали її пострезорбтивну активність.

Загальновідомо, що кров, будучи особливо мобільною системою, швидко реагує на будь-які зміни в гомеостазі тварин. На таблиці 3 подано результати гематологічних досліджень у тварин за тривалого нашкірного застосування лініменту "Фунгімазоль" в різних концентраціях. Встановлено, що динаміка змін гематологічних показників крові тварин 1-ої дослідної групи була мінімальною.

Кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст гемоглобіну у їх крові були близькими до аналогічних у тварин контрольної групи. Відзначено лише невірогідне зменшення в структурі клітин білої крові відсотка лімфоцитів і моноцитів (на 10 % і 5,4 %, відповідно).

У щурів групи $Д_2$ тенденційно зменшувалась, порівняно з контролем, кількість еритроцитів (на 10,4 %), вміст гемоглобіну (на 9,8 %), і число лейкоцитів (на 11,2 %), на тлі зростання на 11,7 % тромбоцитів. Стосовно тварин 3-ої дослідної групи, то в них за впливу найвищої досліджуваної концентрації препарату, як і в щурів 2-ої групи, але більш виражено, змінювалась кількість еритроцитів (зменшилась на 14,1 %), лейкоцитів (на 35,5%) і на 9,8 % меншим був вміст гемоглобіну. При цьому було визначено, що на тлі суттєвого зменшення в крові тварин цієї групи лейкоцитів відсоток лімфоцитів мав тенденцію до зростання.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові тварин контрольної і дослідних груп в лабораторних щурів наведені в таблиці 4.

Таблиця 3

Морфологічні показники крові білих щурів за 28-ми добового нанесення на шкіру фунгімазолю (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	1 група	2 група	3 група
Гемоглобін, г/л	167,0 ± 3,42	169,2 ± 6,04	152,8 ± 6,23	150,6 ± 13,1
Еритроцити, 10^{12}/л	7,97 ± 0,21	8,02 ± 0,26	7,14 ± 0,28*	6,85 ± 0,59
Лейкоцити, 10^9/л	14,3 ± 2,48	13,8 ± 2,14	12,7 ± 1,62	9,22 ± 1,95
Гематокрит, %	42,2 ± 0,83	42,7 ± 1,25	38,7 ± 1,49	37,2 ± 3,29
МСНС, г/дл	53,04 ± 0,63	53,3 ± 1,03	54,0 ± 0,59	54,2 ± 0,35
МСН, пг	20,9 ± 0,25	21,1 ± 0,51	21,3 ± 0,26	21,98 ± 0,21*
MCV, мкм^3	39,6 ± 0,14	39,6 ± 0,29	39,5 ± 0,15	40,5 ± 0,19**
Тромбоцити, 10^9/л	356,8 ± 38,4	398,2 ± 116,4	398,6 ± 52,4	378,4 ± 58,4
Лімфоцити, %	47,9 ± 4,82	43,1 ± 3,51	61,98 ± 3,70*	51,6 ± 4,63
Моноцити, %	5,84 ± 0,73	4,94 ± 0,66	6,38 ± 0,55	5,40 ± 0,39
Гранулоцити, %	46,3 ± 5,39	51,9 ± 3,34	31,6 ± 3,47	42,9 ± 4,63

Примітка:* – P < 0,05,** – P < 0,01

Таблиця 4

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів на 29-у добу досліду (M ± m, n = 5)

Показники	Групи тварин			
	Контроль	1 група	2 група	3 група
Загальний протеїн, г/л	65,9 ± 1,15	68,9 ± 2,003	62,4 ± 1,75	61,4 ± 1,77
Альбумін, г/л	29,1 ± 1,06	30,5 ± 1,10	31,1 ± 2,19	31,3 ± 1,35
Глобуліни, г/л	36,8 ± 1,84	38,4 ± 1,50	31,3 ± 1,88	30,1 ± 2,02
Сечовина, ммоль/л	6,88 ± 0,08	7,22 ± 0,2	7,20 ± 0,08	7,24 ± 0,09
Креатинін, мкмоль/л	44,3 ± 1,95	48,2 ± 1,98	50,1 ± 2,64	59,9 ± 2,68**
АсАТ, Од/л	54,3 ± 3,01	59,4 ± 3,71	71,4 ± 3,37**	83,2 ± 3,71***
АлАТ, Од/л	158,6 ± 6,93	175,5 ± 6,05	172,8 ± 10,5	216,7 ± 13,7**
ЛФ, Од/л	276,2 ± 9,21	297,4 ± 12,1	338,8 ± 22,3*	359,3 ± 30,7*
ЛДГ, Од/л	1751,8 ± 148,4	2337,4 ± 187,2*	2536,2 ± 153,9**	2560,4 ± 163,3**
Альбумін, г/л	29,1 ± 1,06	30,5 ± 1,10	31,1 ± 2,19	31,3 ± 1,35

Примітка: * – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001

З'ясовано, що довготривале нашкірне застосування лініменту "Фунгімазоль" у терапевтичній дозі не мало суттєвого впливу на функціональний стан печінки щурів. Так, за оцінкою біохімічних показників сироватки крові у тварин цієї дослідної групи відзначено зростання вмісту загального протеїну (на 4,5 %), рівня креатиніну (на 8,8 %) та активності АсАТ (на 9,4 %), АлАТ (на 10,7 %), ЛФ (на 7,7 %), і ЛДГ (на 33,4 %) (P < 0,05).

У крові тварин 2-ої та 3-ої дослідних груп характерним було зростання рівня креатиніну (на 13,1 та 35,2 %, P < 0,01) та підвищувалась активність ЛДГ (на 44,8 % та 46,2 %, (P < 0,05) відповідно.

За визначення активності ензимів сироватки крові у щурів 2-ої і 3-ої дослідних груп відзначено вірогідне зростання АсАТ на 30,5 % (P < 0,01) та 53,2 % (P < 0,001), АлАТ – на 8,95 % та 36,6 % (P < 0,01) та ЛФ – на 12,3 % та 30,1 % (P < 0,05) відповідно.

Отже, аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що довготривале нашкірне застосування препарату, виготовленого на основі тіопохідної 1,2,4-триазолу та олії гарбуза і лаванди, у досліджуваних терапевтичних дозах не проявляло місцевої реакції організму. За оцінки пострезорбтивної дії досліджуваного засобу відзначено окремі, як правило, незначні відхилення у показниках, які характеризують гомеостаз тварин дослідних груп.

За відсутності характерних змін у тварин дослідних груп з боку кровотворної системи наявність окремих зрушень з боку печінки, особливо за 10-ти кратної терапевтичної дози, є, очевидно, результатом адаптаційно-пристосувальної реакції організму. Відзначене пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки на 6,8 %, у тварин цієї групи, є результатом зменшення в крові протеїнів глобулінової фракції.

Реакція організму лабораторних щурів на тривале нашкірне, і у значних концентраціях, нанесення лініменту "Фунгімазоль" характеризувалась і іншими показниками. Зокрема показовим було вірогідне зростання активності досліджуваних ензимів.

Подальші наші дослідження показали, що вже через кілька днів, після останнього нанесення лініменту на шкіру, функціональний стан організму щурів дослідних груп повністю відновлювався і був таким, як до початку досліду.

Висновки

1. DL_{50} препарату "Фунгімазоль" за одноразового внутрішньошлункового введення є більшою за 5000 мг/кг м.т., що визначає його як малотоксичний засіб (IV клас токсичності).

2. DL_{50} за одноразового нашкірного нанесення препарату "Фунгімазоль" є вищою за 2000 мг/кг м.т. За класифікацією УГС досліджуваний засіб належить до 5 категорії (клас 5).

3. Довготривале нашкірне застосування препарату "Фунгімазоль" у 10-ти кратній, від терапевтичної, дозі спричиняє зміну функціонального стану печінки

(вірогідно зростає активність АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЛДГ та збільшується в крові концентрація креатиніну).

Перспектива подальших досліджень. Обґрунтування оптимальної дози, кратності нанесення препарату на шкіру і тривалості курсу лікування за клінічних випробувань.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Deng, S., Zhang, C., Seyedmousavi, S., Zhu, S., Tan, X., Wen, Y., Huang, X., Lei, W., Zhou, Z., Fang, W., Shen, S., Deng, D., Pan, W., & Liao, W. (2015). Comparison of the in vitro activities of newer triazoles and established antifungal agents against Trichophyton rubrum. Antimicrobial agents and chemotherapy, 59(7), 4312–4314. DOI: 10.1128/AAC.00244-15.

Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Pennisi, M. G., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Möstl, K., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Horzinek, M. C. (2013). Dermatophytosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. Journal of feline medicine and surgery, 15(7), 598–604. DOI: 10.1177/1098612X13489222.

Hunchak, Y., Gutyj, B., Sachuk, R., & Stravsky, Y. (2020). Study of the parameters of acute toxicity of the drug "Devimectin 1 %" with a single subcutaneous injection in white rats. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 22(100), 28–31. DOI: 10.32718/nvlvet10005.

Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-YL)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-YL)THIO)acetate. Science Rise: Pharmaceutical Science, 2(36), 18–25. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848.

Kosenko, M. V., Malyk O. H., Kotsiumbas I. Ya., Patereha I. P., & Chura D. O. (1997). Toksykolohichnyi kontrol novykh zasobiv zakhystu tvaryn: Metodychni rekomendatsii. Kyiv (in Ukrainian).

Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. E., & Patereha, I. P. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv. Lviv: Triada plius (in Ukrainian).

Kushnir, V. I., Kushnir, I. M., Patereha, I. P., Kutsan, O. T., Zhovnir, O. M., & Gutyj, B. V. (2022). Comparative assessment of various methods of studying the skin toxicity of a wound-healing drug. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 5(2), 3–7. DOI: 10.32718/ujvas5-2.01.

Kushnir, V., Patereha, I., Kushnir, I., Gutyj, B., Martynyk, S., ChudyakM., YurynetsT., Smuk, V., & Kishko, A. (2021). Determination of acute and subacute toxicity of the drug "Tilovet 20 %". Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 23(101), 15–20. DOI: 10.32718/nvlvet10103.

Lavryshyn, Y., Gutyj, B., Verveha, B., Kutsan, O., Hunchak, V., Khariv, I., Kushnir, V., Vasiv, R., Leskiv, K., & Guta, Z. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug "Lipointersil". Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 83–89. DOI: 10.32718/nvlvet11214.

Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Shcherbyna, R. O., Hunchak, A. V. (2019). Chromagraphic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1,2,4-triazole. Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci., 10(1), 806–811. DOI: 10.13140/RG.2.2. 35871.61609.

Martynyshyn, V., Gunchak, V., Gutyj, B., & Hlukh, O. (2017). To the method of preparation of the liniment on the basis of thiopropyl triazole and his assessment of physical properties and performance on individual microorganisms and fungi. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 19(82), 36–40. DOI: 10.15421/nvlvet8208.

OECD (1981). Test № 410 "Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study". URL: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070745-en.pdf?expires=1733758886&id=id&accname=guest&checksum=A9A04A3E594969363F08231EA4C6C8F1.

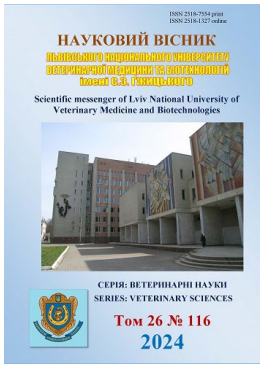
OECD (2017). Test № 402 "Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure". URL: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070585-en.pdf?expires=1733758783&id=id&accname=guest&checksum=D0AEB3D95D9CA2282B838B3E4A36A198.

Puls, C., Johnson, A., Young, K., Hare, J., Rosenkrans, K., Young, L., & Moriello, K. (2018). Efficacy of itraconazole oral solution using an alternating-week pulse therapy regimen for treatment of cats with experimental Microsporum canis infection. Journal of feline medicine and surgery, 20(10), 869–874. DOI: 10.1177/1098612X17735967.

Sachuk, R., Gutyj, B., Stravskyy, Y., Katsaraba, O., Dyshkant, O., & Kalynovska, L. (2023). Research on the specific toxicity of the drug "BTF plus" – a means for nor-malizing metabolic processes in animals and poultry. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(111), 33–42. DOI: 10.32718/nvlvet11106.

Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xan-thine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. Ukrainian Journal of Ecology, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021_47.

Yevropeiska konventsiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuietsia dlia doslidnykh ta inshykh tsilei. Strasburh, 18 bereznia 1986r.URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11623
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.5:619:615.371

Innovative technologies of the application of the immune complex vaccine “Nextmune®” in the prevention of Gambaro’s disease in poultry farming of the meat direction

V. V. Marchenko✉, A. V. Kolechko

Vinnytsia National Agrarian University, Vinnytsia, Ukraine

Article info

Received 02.10.2024
Received in revised form 04.11.2024
Accepted 05.11.2024

Vinnytsia National Agrarian University, Sonyachna Str, 3, Vinnytsia, 21000, Ukraine.
Tel.: +38-067-345-15-75
E-mail: volodymyr.marchenko.vet.med@gmail.com

Marchenko, V. V., & Kolechko, A. V. (2024). Innovative technologies of the application of the immune complex vaccine “Nextmune®” in the prevention of Gambaro’s disease in poultry farming of the meat direction. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 155–161. doi: 10.32718/nvlvet11623

Infectious bursal disease (IBD) virus is one of the most persistent and prevalent viruses in poultry worldwide, and vaccination alone is the main means of controlling this disease. However, the susceptibility of highly attenuated IBDV vaccine strains to neutralization by maternal antibodies (MDA) and the predominant virulence of partially attenuated strains limit the use of conventional live IBDV vaccines in pre- and post-hatching chickens. Although the disease has been well controlled by the widespread use of commercial vaccines, a new variant strain of IBDV has emerged as a result of strong immunized selection in the field, creating new threats to poultry production. In terms of productivity and economic impact established that Gamboro disease can lead to reduced weight gain, as well as increased feed conversion, secondary infections, slaughterhouse condemnations, mortality and morbidity, resulting in losses and reduced profitability. The article examines the results of serological control of the effectiveness of vaccination of broilers against infectious bursal disease (IBD) using the immunocomplex vaccine Sevak Transmun in the incubator. Immunocomplex vaccines are modern representatives of the evolution of biotechnology, which do not cause post-vaccination complications in birds and do not have interference phenomena. They provide individual immunity formation even with different levels of maternal antibodies (MAT) when administered subcutaneously to day-old chicks or by the in ovo method to 18-day-old chicken embryos. Vaccination in the hatchery with such vaccines is more accurate and provides protection to the whole bird, unlike live vaccines, which are usually administered through drinking water.

Key words: *vaccine, immune complex, vaccination, bioprotection, poultry farming, antibodies.*

Інноваційні технології застосування імунокомплексної вакцини “Некст-мун” при профілактиці хвороби Гамборо в птахівничому господарстві м’ясного напрямку

В. В. Марченко✉, А. В. Колечко

Вінницький національний аграрний університет, м. Вінниця, Україна

Вірус інфекційної бурсальної хвороби (IBD) є одним із найстійкіших і найпоширеніших вірусів у птахівництві у всьому світі. Вакцинація є основним засобом боротьби з цією хворобою. Однак, сприйнятливість сильно ослаблених вакцинних штамів IBDV до нейтралізації материнськими антитілами (MDA) і переважна вірулентність частково аттенуйованих штамів обмежують застосування звичайних живих вакцин IBDV у курчат до і після виведення. Незважаючи на те, що ця хвороба була добре контрольована завдяки широкому використанню комерційних вакцин, новий варіант штаму IBDV з’явився внаслідок сильного імунізованого відбору на місцях, створюючи нові загрози для птахівництва. З точки зору продуктивності та економічного впливу встановлено, що хвороба Гамборо може призвести до зниження приросту ваги, а також збільшення конверсії корму, вторинних інфекцій, смертності та захворюваності, що призводить до втрат і зниження рентабельності. У статті розглядаються результати сероло-

гічного контролю ефективності вакцинації бройлерів проти інфекційної бурсальної хвороби (ІБХ) з використанням імунокомплексної вакцини Севак Трансмун в інкубаторі. Імунокомплексні вакцини є сучасними представниками еволюції біотехнології, які не викликають поствакцинальних ускладнень у птиці та не мають явищ інтерференції. Вони забезпечують індивідуальне формування імунітету навіть при різних рівнях материнських антитіл (МАТ), коли вводяться підшкірно добовим курчатам або методом in ovo 18-денним курячим ембріонам. Вакцинація в інкубаторі за допомогою таких вакцин є більш точною і забезпечує захист усієї птиці, на відміну від живих вакцин, які зазвичай вводяться через питну воду.

Ключові слова: *вакцина, імунокомплекс, вакцинація, біозахист, птахівництво, антитіла.*

Вступ

Інфекційна бурсальна хвороба (IBD) — це гостре, дуже заразне вірусне захворювання, яке вражає молодняк курей у всьому світі, що призводить до значних економічних збитків у птахівництві (Qin & Zheng, 2017; Yang & Ye, 2020; Shin et al., 2021; Zhang et al., 2022; 2024).

Збудником цього захворювання є вірус IBD (IBDV), який прийнято поділяти на 2 серотипи. Віруси серотипу I містять низку патотипових штамів для курей. На основі молекулярних характеристик гіперваріабельної області (HVR) VP2 віруси серотипу I класифікуються на 4 підтипи: класичний IBDV, варіант IBDV, ослаблений IBDV і дуже вірулентний IBDV (vvIBDV) (Kannaki et al., 2021).

Симптоми інфекційної бурсальної хвороби відрізняються, і в основному представляють 3 різні клінічні форми: імуносупресивну, клінічну та субклінічну.

Імуносупресивна форма є наслідком зараження курчат віком до 2 тижнів будь-яким патогенним вірусом IBD. Протягом цього часу сумка Фабриція, де виробляються В-лімфоцити, має дозріти, щоб стати функціональним органом і забезпечити курчатам ефективну клітинну імунну відповідь. Симптоми імуносупресії залежать від віку інфікування (чим раніше вік, тим гірше інфекція), а також типу вірусу. У порівнянні з більш “класичними” штамами, він має здатність викликати значне та стійке виснаження фолікулів і, як наслідок, різко зменшити розмір бурси.

Клінічна форма є наслідком зараження курей вірусом IBD, який розмножується дуже швидко та на високому рівні, що підвищує рівень смертності. Клінічні симптоми можуть не проявлятися у хворих курей. При патологоанатомічному дослідженні зазвичай спостерігається сильний набряк бурси з крововиливами різної інтенсивності (або без них), які також можна побачити у вигляді петехій або суфозій у м’язах стегон і грудей. “Дуже вірулентні” або “гіпервірулентні” випадки хвороби Гамборо, зареєстровані в кількох частинах світу, де їх все ще можна спостерігати, також демонструють цю клінічну форму. Рівень смертності та загальні симптоми значно відрізняються, але загалом вони вищі у повільно зростаючих курчат, якот молодняк-несучок, молодняк-несучок/бройлерів або органічних курчат (зазвичай понад 25 %), ніж у бройлерів (загалом менше 15 %) (Dey et al., 2019).

Субклінічна форма інфекційної бурсальної хвороби (IBD), або хвороби Гамборо, виникає у курчат, що заражаються вірусом після досягнення 2–3 тижнів життя. При цій формі захворювання типові клінічні симптоми відсутні, що робить її менш помітною. Субклінічна форма хвороби є сьогодні найпоширенішою, і хоча вона не супроводжується яскраво вираженими ознаками, її вплив на поголів’я суттєвий. Спостерігається зниження загальної продуктивності стада, невелике підвищення рівня смертності, погіршення конверсії корму, а також зниження темпів приросту ваги у птиці. Через те, що субклінічна форма часто залишається непоміченою, вона має значний економічний вплив на птахівницьку галузь, що призводить до прихованих втрат у виробництві. Для ефективної профілактики захворювання рекомендується вакцинація, спрямована на захист курчат від вірусу, що допомагає запобігти поширенню хвороби та зменшити економічні збитки.

Ціллю програми вакцинації птиці проти хвороби Гамборо повинно бути забезпечення безперервного захисту курчат від інфекції на фермі IBDV від доставки одноденних курчат до відправлення на бійню або яйцекладку.

Щоб контролювати хворобу Гамборо, програма вакцинації повинна бути адаптована до ферми та стада.

Хвороба Гамборо може мати кілька різних проявів залежно від форми (імуносупресивна, клінічна або субклінічна), але в усіх випадках вона вплине на продуктивність і прибуток виробника птиці.

Таким чином, дуже успішна програма вакцинації проти хвороби Гамборо, повинна не тільки забезпечити захист курей від клінічних ознак захворювання, але також забезпечити профілактику хвороби шляхом зменшення вірусного виділення для того, щоб вірусний тиск у пташнику не збільшувався, що значно знизить ризик появи варіантного вірусу. Захист і профілактика є двома цілями, поставленими перед програмою вакцинації проти хвороби Гамборо, спрямованою на контроль хвороби (Halchenko, 2022; Oleksandrov, 2022).

Протягом останнього десятиліття для контролю IBD використовували живі ослаблені вакцини (Kannaki et al., 2021) Комерційно доступні живі ослаблені вакцини випускаються в різних формах, які класифікуються відповідно до рівня ослаблення як “м’які”, “проміжні”, “проміжні плюс” або “вірулентні” вакцини проти IBD.

Хоча “проміжні плюс” або “гарячі” вакцини можуть ефективно протидіяти підвищеним рівням материнських антитіл, вони також несуть ризик заподіяння шкоди бурсальним фолікулам, що призводить до імуносупресії (Prandini et al., 2016).

Щоб усунути побічні ефекти живих вакцин і вплив MDA (антитіл, отриманих від матері), різні країни розробили та ліцензували імунокомплексні вакцини (Sedeik et al., 2019).

В рекомбінантній вакцині використовувався вірус герпесу індички (HVT) як носій гена вірусного білка (VP2) IBDV). Імунну комплексну вакцину отримують

шляхом змішування живого вакцинного штаму IBDV з антитілами IBDV, отриманими із сироватки, зібраної від гіперімунізованих курей. Цей процес спрямований на запобігання нейтралізації материнськими антитілами, одночасно знижуючи вірулентність вірусу. Ці щеплення можна проводити без індукції гуморальної імуносупресії, навіть якщо присутні антитіла до ВЗК у матері (Prandini et al., 2016), що призводить до сповільненої реплікації вірусу в тканині бурси та тривалої присутності вакцинного вірусу (Dey et al., 2019; Petrov & Sydorenko, 2023).

Мета дослідження

Програми вакцинації для контролю інфекційної бурсальної хвороби (IBD) можуть бути ускладнені через різний рівень материнських антитіл у добового курчати. Дослідження було проведено на курчатах-бройлерах, кросу КОББ 500 з низькою однорідністю материнських антитіл, як це часто спостерігається в нашій країні. Мета дослідження полягала у визначенні захисної ефективності імунокомплексної вакцини “Некстмун” проти польового вірусу інфекційної бурсальної хвороби.

Матеріал і методи досліджень

Для досліду брали комерційну птицю кросу СОВВ 500. 45 тисяч голів курчат вакцинували вакциною “Некстмун” (вакцинний штам Winterfield 2512) у добовому віці на інкубаторії при підтримці C.H.I.C.K. PROGRAM надану компанією Сева Санте Аніваль Україна, яка включає в себе комплексний підхід для підвищення якості вакцинації добових курчат. Препарат вводили шляхом підшкірної ін’єкції в ділянці верхньої третини шиї, в дозі 0,2 мл на особину, за допомогою сучасного автоматизованого обладнання Desvac Dovac®. Дане поголів’я було розміщено в пташнику № 28.

Ефективність визначалась по таким параметрам, як: серологічні дослідження – методи вивчення взаємодії антигенів з антитілами в сироватці крові. Серологічна діагностика базується на визначенні специфічних антитіл, які утворюються в процесі імунної відповіді, викликаного проникненням антигену – збудника захворювання. ІФА для визначення титрів антитіл проти хвороби Гамборо проводився в тест-системі BioChek. Мікротитраційні планшети попередньо покривають інактивованим антигеном вірусу ІБХ. Зразки сироватки курей розводять і додають до лунок мікротитраційного планшета, де відбувається зв’язування наявних антитіл до вірусу ІБХ і утворення комплексів антиген-антитіло. Потім неспецифічні антитіла та інші сироваткові білки вимивають. Після цього лунки мікротитраційного планшета додають мічені лужною фосфатазою вторинні антитіла igG до антитіл курей вірусу ІБХ. Вони пов’язують усі антитіла курей до вірусу ІБХ, що у комплексах з антигеном. Кон’югат, що не прореагував, видаляють за допомогою ще одного відмивання, після чого додають субстрат у вигляді хромогену п-нітрофенілфосфату (пНФФ). У присутності антитіл до вірусу ІБХ з’являється жовте фарбування, інтенсивність якого безпосередньо пов’язана з кількістю антитіл вірусу ІБХ у зразку. Відбір зразків відбувався на 4, 14, 28, 35, 45 добу.

Молекулярна біологія, а саме ПЛР-тест (полягає в значному збільшенні найменших концентрацій окремих фрагментів РНК в досліджуваному матеріалі) багаторазове вибіркове копіювання РНК за допомогою ферментів в штучному середовищі. Це дозволяє виявити присутність інфекції в організмі при її мінімальній концентрації. Цей метод вважається найбільш інформативним та достовірним. Використовувався для підтвердження наявності вакцинного штаму Winterfield 2512. Порівняння технологічних показників ваги, смертності стада відповідно до нормативних показників даного кросу.

Результати та їх обговорення

Серологічні результати наведені на рисунках 1–5. В 100% надісланих для дослідження зразках сироваток крові від товарного стада курчат-бройлерів, породи СОВВ-500, виявлені материнські антитіла до збудника хвороби Гамборо, середній титр склав 3028.

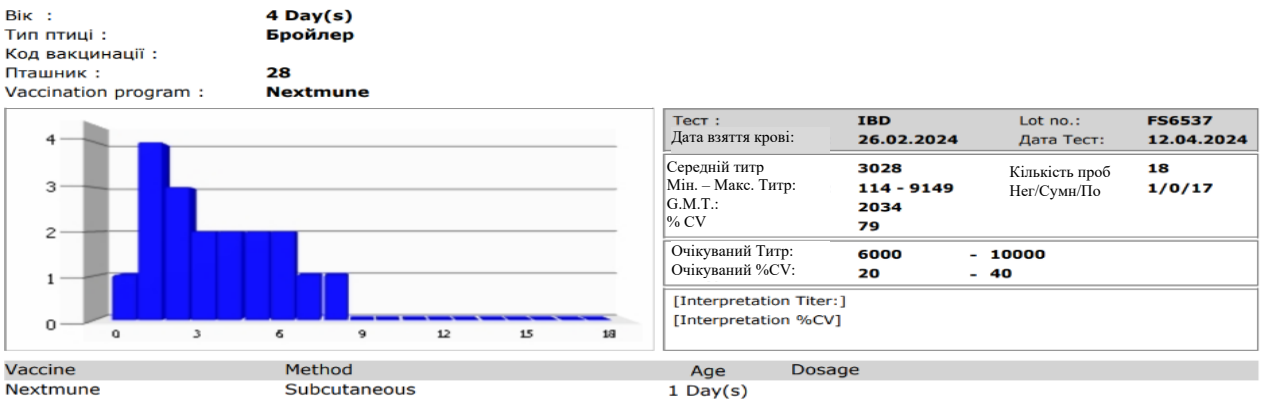
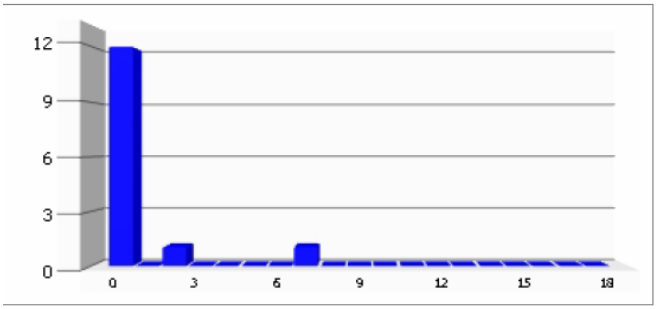


Рис. 1. Серологічні результати на 4-й день після вакцинації

Вік : **14 Day(s)**
Тип птиці : **Бройлер**
Код вакцинації :
Пташник : **28**
Vaccination program : **Nextmune**



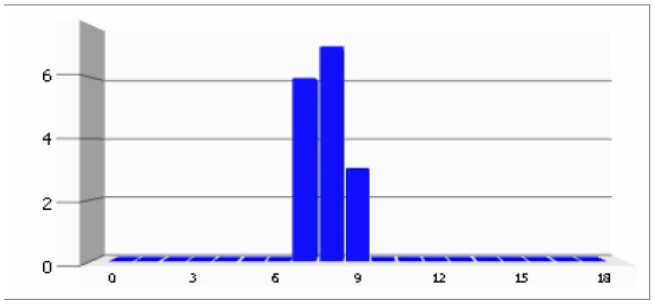
Тест :	**IBD**	Lot no.:	**FS6537**
Дата взяття крові:	**08.03.2024**	Дата Тест:	**12.04.2024**
Середній титр	**711**	Кількість проб	**14**
Мін. – Макс. Титр:	**18 - 7917**	Нег/Сумн/По	**12/0/2**
G.M.T.:	**84**		
% CV	**296**		
Очікуваний Титр:	-		
Очікуваний %CV:			
[Interpretation Titer:]			
[Interpretation %CV]			

Vaccine	Method	Age	Dosage
Nextmune	Subcutaneous	1 Day(s)	

Рис. 2. Серологічні результати на 14-й день після вакцинації

В 14 % надісланих для дослідження зразках сироваток крові від товарного стада курчат-бройлерів, породи COBB-500, виявлені материнські антитіла до збудника хвороби Гамборо, середній титр склав 711. На даній гістограмі спостерігаємо елімінацію материнських антитіл – поступове зниження рівня антитіл, які передаються курчатам від матері через жовток яйця.

Вік : **28 Day(s)**
Тип птиці : **Бройлер**
Код вакцинації :
Пташник : **28**
Vaccination program : **Nextmune**



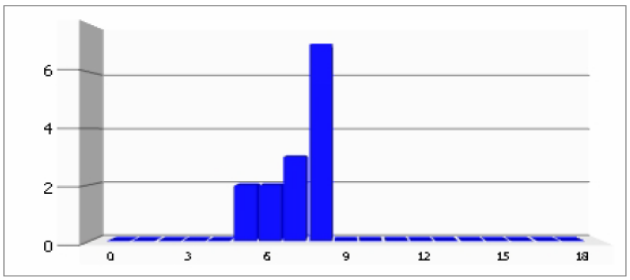
Тест :	**IBD**	Lot no.:	**FS6537**
Дата взяття крові:	**22.03.2024**	Дата Тест:	**12.04.2024**
Середній титр	**8663**	Кількість проб	**16**
Мін. – Макс. Титр:	**6766 - 11857**	Нег/Сумн/По	**0/0/16**
G.M.T.:	**8580**		
% CV	**15**		
Очікуваний Титр:	-		
Очікуваний %CV:			
[Interpretation Titer:]			
[Interpretation %CV]			

Vaccine	Method	Age	Dosage
Nextmune	Subcutaneous	1 Day(s)	

Рис. 3. Серологічні результати на 28-й день після вакцинації

В 100 % надісланих для дослідження зразках сироваток крові від товарного стада курчат-бройлерів, породи COBB-500, виявлені поствакцинальні антитіла до збудника хвороби Гамборо, середній титр склав 8663. Даний рівень антитіл свідчить про ефективність проведеної вакцинації та демонструє захищеність птиці.

Вік : **35 Day(s)**
Тип птиці : **Бройлер**
Код вакцинації :
Пташник : **28**
Vaccination program : **Nextmune**



Тест :	**IBD**	Lot no.:	**FS6537**
Дата взяття крові:	**29.03.2024**	Дата Тест:	**12.04.2024**
Середній титр	**7225**	Кількість проб	**14**
Мін. – Макс. Титр:	**4217 - 8895**	Нег/Сумн/По	**0/0/14**
G.M.T.:	**7011**		
% CV	**24**		
Очікуваний Титр:	**2500**	- **12000**	
Очікуваний %CV:	**20**	**50**	
[Interpretation Titer:]	**NORMAL**		
[Interpretation %CV]	**NORMAL**		

Vaccine	Method	Age	Dosage
Nextmune	Subcutaneous	1 Day(s)	

Рис. 4. Серологічні результати на 35-й день після вакцинації

На гістограмі представлено розподіл титрів антитіл до вірусу хвороби Гамборо (IBD) у поголів'я 35-денних бройлерів, вакцинованих субкутанно вакциною Nextmune на 1-й день життя. Середній титр антитіл становить 7225, що перебуває в межах очікуваного діапазону (4000–12000), вказуючи на ефективність вакцинації.

Мінімальний і максимальний титри становлять 4217 і 8895 відповідно, що свідчить про рівномірність імунної відповіді в стаді. Геометричне середнє титру (G.M.T.) дорівнює 7011, що відображає загальну силу імунної відповіді. Коефіцієнт варіації (%CV) становить 24 %, що перебуває в межах норми (20–50 %) і вказує на помірну варіабельність титрів у стаді.

Більшість птахів мають титри у діапазоні 6–9 тисяч, демонструючи однорідну імунну відповідь.

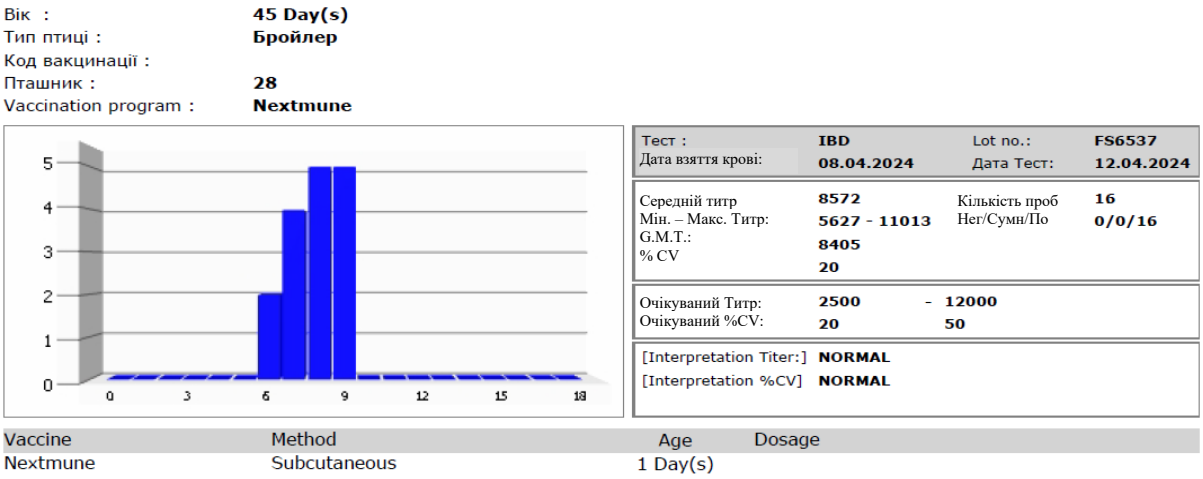


Рис. 5. Серологічні результати на 45-й день після вакцинації

На гістограмі показано розподіл титрів антитіл до вірусу хвороби Гамборо (IBD) у поголів'я 45-денних бройлерів, вакцинованих субкутанно вакциною Nextmune на 1-й день життя. Середній титр антитіл становить 8572, що знаходиться в межах очікуваного діапазону (2500–12000), підтверджуючи ефективність вакцинації.

Мінімальний і максимальний титри дорівнюють 5627 і 11013 відповідно, що свідчить про рівномірний розподіл імунної відповіді. Геометричне середнє титру (G.M.T.) складає 8405, що демонструє силу імунної відповіді у поголів'я. Коефіцієнт варіації (%CV) дорівнює 20 %, перебуваючи на нижній межі норми (20–50 %), що вказує на високу однорідність імунної відповіді в стаді.

Більшість птахів мають титри в діапазоні 8–9 тисяч, що вказує на стабільну імунну відповідь. Інтерпретація результатів показує, що титри антитіл і коефіцієнт варіації відповідають нормам. Загалом, вакцинація була проведена успішно, забезпечивши належний рівень імунного захисту від хвороби Гамборо.

Загалом на гістограмах спостерігаємо формування титрів у різних вікових періодах відповідно до зниження рівня материнських антитіл та їх поступове групування (рис. 6). Відсоток CV (коефіцієнт варіації) свідчить про однорідність напрацьованого імунітету стада, починаючи з 28 доби вирощування та якість проведеної вакцинації в добовому віці за відсутності циркуляції польової інфекції (рис. 7).

Загальні результати серологічних досліджень свідчать про якісне напрацювання імунної відповіді після введення досліджуваної вакцини у добовому віці.

Молекулярна біологія для підтвердження наявності вакцинного штаму Winterfield 2512 у бурсах, що проводили методом РТ-ПЛР (табл. 1).

Як видно з експертного висновку лабораторії AniCon Labor GmbH (Німеччина), вакцинний штам було виявлено у досліджуваних зразках, а польовий високовірулентний штам (IBDV vv) не знайдено.

Зважування курей-бройлерів для контролю набору живої ваги. Ці параметри вимірювались у грамах та заміряли щотижнево до забою (рис. 8).

Кількість падежу птиці за 45 днів була 1 283 голів (2,85 %) з 45000 голів посаджених в пташник та показник збереженості становив 97,15 % (рис. 9).

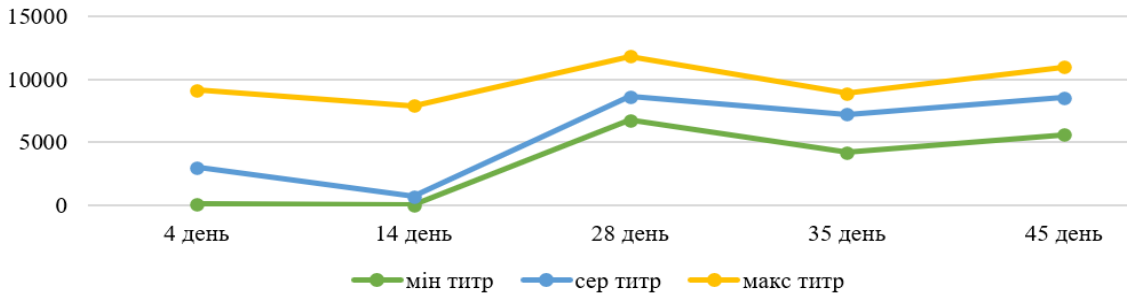


Рис. 6. Серологічна крива напрацювання титрів антитіл.

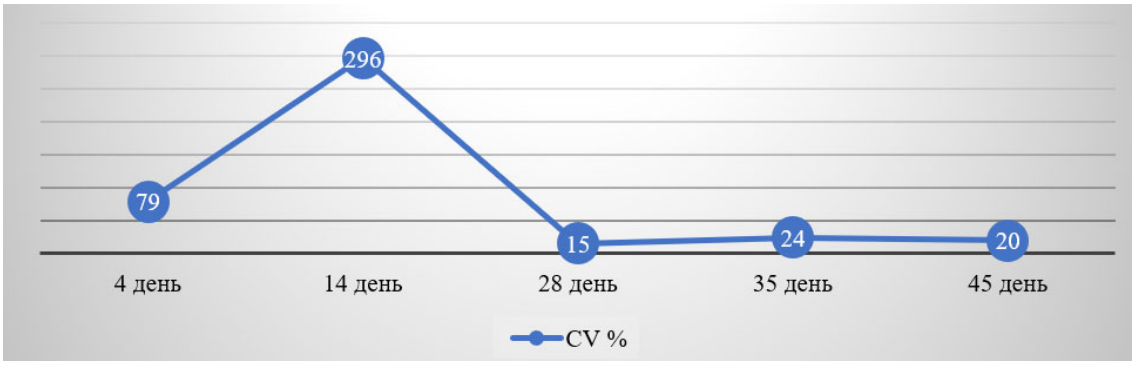


Рис. 7. Серологічна крива % CV

Таблиця 1
Результати ПЛР-досліджень

Sample No.	Sample Description	CT	Resalt	Sequencing
A2422810.001	FTA Card 1, spot 1	24,6	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.002	FTA Card 1, spot 2	24,5	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.003	FTA Card 1, spot 3	22,0	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.004	FTA Card 1, spot 4	22,2	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.005	FTA Card 2, spot 1	24,0	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.006	FTA Card 2, spot 2	24,6	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.007	FTA Card 2, spot 3	25,5	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.008	FTA Card 2, spot 4	24,8	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.009	FTA Card 3, spot 1	24,2	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.010	FTA Card 3, spot 2	24,2	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.011	FTA Card 3, spot 3	21,3	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)
A2422810.012	FTA Card 3, spot 4	23,4	Positive	Genogroup A1 (Winterfield 2512)

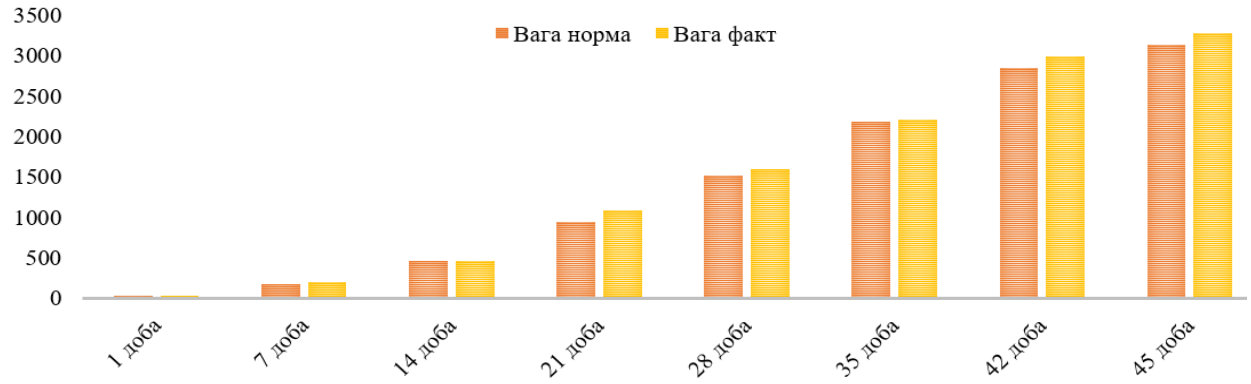


Рис. 8. Показники нормативної та фактичної ваги курей-бройлерів (г)

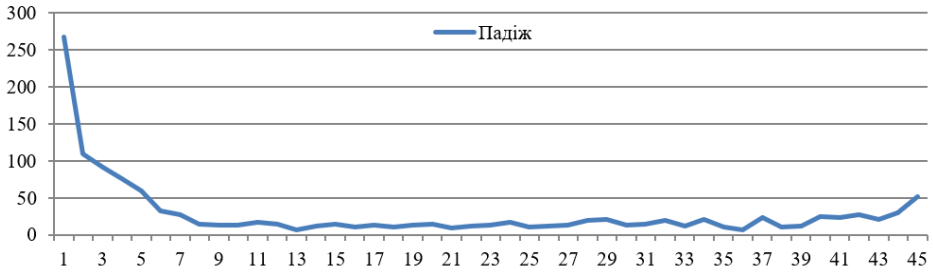


Рис. 9. Крива падежу птиці

Висновки

Проведені лабораторні дослідження, а також показники маси тіла і загального стану підтверджують ефективність та безпечність імунізації за допомогою інноваційної імунокомплексної вакцини “НЕКСТ-МУН”. Ця вакцина представляє собою сучасне та надійне рішення для профілактики хвороби Гамборо.

Перспективи подальших досліджень. Важливим напрямом майбутніх досліджень вважаємо подальше визначення ефективності імунокомплексної вакцини в різних епізоотичних умовах.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Ahasiiev, A. R. (2021). Vplyv imunokompleksnoi vaktsynatsii na zdorovia poholivia ta produktyvnist miasnoho ptakha. Zhurnal veterynarnoi medytsyny ta zootekhnii, 5(4), 12–19 (in Ukrainian).

Dey, S., Pathak, D. C., Ramamurthy, N., Maity, H. K., & Chellappa, M. M. (2019). Infectious bursal disease virus in chickens: prevalence, impact, and management strategies. Veterinary medicine (Auckland, N.Z.), 10, 85–97. DOI: 10.2147/VMRR.S185159.

Dolhopolov, Yu. V. (2019). Suchasni tekhnolohii imunoprofilaktyky u ptakhivnytstvi. Naukovyi visnyk biotekhnolohii, 6(1), 15–23 (in Ukrainian).

Evtushenko, A. I., & Tkachenko, V. M. (2021). Efektyvnist zastosuvannia imunokompleksnoi vaktsyny v umovakh pro-myslovoho ptakhivnytstva. Visnyk ahrarnoi nauky, 4(2), 67–73 (in Ukrainian).

Halchenko, I. S. (2022). Vaktsyny novoho pokolinnia dlia profilaktyky khvorob u ptakhivnytstvi. Ptakhivnytstvo ta tvarynnytstvo, 3, 45–51 (in Ukrainian).

Kannaki, T. R., Priyanka, E., Abhilash, M., & Haunshi, S. (2021). Co-administration of toll-like receptor (TLR)-3 agonist Poly I:C with different infectious bursal disease (IBD) vaccines improves IBD specific immune response in chicken. Veterinary research communications, 45(4), 285–292. DOI: 10.1007/s11259-021-09809-z.

Kyrychenko, L. O., & Rudenko, N. P. (2020). Problemy imunoprofilaktyky u miasnomu ptakhivnytstvi ta yikh vyrishennia. Veterynarni novyny, 8(3), 33–39 (in Ukrainian).

Oleksandrov, V. V. (2022). Imunokompleksni vaktsyny: efektyvnist u zapobihanni infektsiinykh zakhvoriuvan ptytsi. Suchasne ptakhivnytstvo, 2(6), 53–60 (in Ukrainian).

Petrov, I. Yu., & Sydorenko, O. K. (2023). Doslidzhennia efektyvnosti vaktsyny «Nekstmun» u profilaktytsi khvoro-by Hamboro. Ahrarna nauka, 4, 102–108 (in Ukrainian).

Prandini, F., Simon, B., Jung, A., Pöppel, M., Lemiere, S., & Rautenschlein, S. (2016). Comparison of infectious bursal disease live vaccines and a HVT-IBD vector vaccine and their effects on the immune system of commercial layer pullets. Avian pathology : journal of the W.V.P.A, 45(1), 114–125. DOI: 10.1080/03079457.2015.1127891.

Qin, Y., & Zheng, S. J. (2017). Infectious Bursal Disease Virus-Host Interactions: Multifunctional Viral Proteins that Perform Multiple and Differing Jobs. International journal of molecular sciences, 18(1), 161. DOI: 10.3390/ijms18010161.

Sedeik, M. E., El-Shall, N. A., Awad, A. M., Abd El-Hack, M. E., Alowaimer, A. N., & Swelum, A. A. (2019). Comparative Evaluation of HVT-IBD Vector, Immune Complex, and Live IBD Vaccines against vvIBDV in Commercial Broiler Chickens with High Maternally Derived Antibodies. Animals : an open access journal from MDPI, 9(3), 72. DOI: 10.3390/ani9030072.

Shevchenko, A. M. (2021). Biobezpeka ta vaktsynatsiia u miasnomu ptakhivnytstvi: novitni rozrobky. Tvarynnytstvo Ukrainy, 12(5), 89–95 (in Ukrainian).

Shin, S. Y., Han, T. H., Kwon, H. J., Kim, S. J., & Ryu, P. D. (2021). Dexamethasone reduces infectious bursal disease mortality in chickens. Journal of veterinary science, 22(3), e33. DOI: 10.4142/jvs.2021.22.e33.

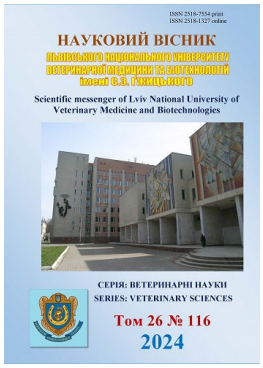
Vasylenko, O. V., & Koval, L. P. (2020). Imunizatsiia ptytsi: suchasni pidkhody do profilaktyky khvoroby Hamboro. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 2, 25–29 (in Ukrainian).

Yang, H., & Ye, C. (2020). Reverse genetics approaches for live-attenuated vaccine development of infectious bursal disease virus. Current opinion in virology, 44, 139–144. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.08.001.

Zhang, T., Wang, S., Liu, Y., Qi, X., & Gao, Y. (2024). Advances on adaptive immune responses affected by infectious bursal disease virus in chicken. Frontiers in immunology, 14, 1330576. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1330576.

Zhang, W., Wang, X., Gao, Y., & Qi, X. (2022). The Over-40-Years-Epidemic of Infectious Bursal Disease Virus in China. Viruses, 14(10), 2253. DOI: 10.3390/v14102253.

Zhukov, M. H. (2023). Innovatsii u vaktsynuvanni ptytsi dlia miasnoho vyrobnytstva. Ptakhivnytstvo: naukovi pratsi, 1, 98–105 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11624
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616.22-04:502.1:599.324

Embryotoxicity, mutagenicity and teratogenicity study of a drug for external use based on birch tar on white rats

M. B. Kychan✉

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 04.10.2024
Received in revised form 04.11.2024
Accepted 05.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-736-96-73
E-mail: cztvet@ukr.net

Kychan, M. B. (2024). Embryotoxicity, mutagenicity and teratogenicity study of a drug for external use based on birch tar on white rats. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 162–166. doi: 10.32718/nvlvet11624

The article presents the results of the study of embryotoxicity, mutagenicity and teratogenicity of the veterinary drug "Kubazol" on white rats. The drug "Kubazol" is a spray for external use, solution. 1 ml of the drug contains the active ingredient: birch tar – 40,0 mg. Excipients: ethyl acetate, polybutyl methacrylate. The veterinary medicinal product is used for dogs: treatment of animals for skin lesions (wounds, dermatitis, eczema), claw lesions (superficial panaritium, etc.), postoperative treatment of claws. Horses (sports): treatment of animals for hoof diseases (corneal arrow suppuration, superficial panaritium), postoperative treatment of hooves. As a result of the conducted studies, it was found that when applying the drug "Kubazol" (spray for external use, solution) to the skin in doses of 1.0 and 5.0 ml/kg of body weight to pregnant female rats, the indicators of total and pre- and post-implantation embryonic lethality did not have significant differences compared to the indicators in the control. Applying the drug to the skin of pregnant females also did not affect the weight of the fetuses and their craniocaudal size. In addition, no cases of fetal anomalies were found, which indicates the absence of embryotoxic and teratogenic effects of the drug "Kubazol" (spray for external use, solution) after application to the skin of pregnant female rats. Further studies will focus on studying the mutagenic effects of tar components on animal cells using standard tests such as the Ames test, the micronucleus test, as well as the analysis of chromosomal aberrations and conducting studies to study the effects of tar residues on the environment and possible mutagenic risks for biota.

Key words: *"Cubazol", rats, embryotoxicity, mutagenicity, teratogenicity, dose, toxicity.*

Дослідження ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності препарату для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового на білих щурах

М. В. Кичан✉

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені. С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

У статті наведено результати вивчення ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності втеринарного препарату "Кубазол" на білих щурах. Препарат "Кубазол" – спрей для зовнішнього застосування, розчин. 1 мл препарату містить діючу речовину: дьоготь березовий – 40,0 мг. Допоміжні речовини: етилацетат, полібутилметакрилат. Ветеринарний лікарський препарат застосовують для собак: лікування тварин за уражень шкірного покриву (рани, дерматити, екземи), уражень кігтів (поверхневий панариций тощо), післяопераційні обробки кігтів. Коні (спортивні): лікування тварин за захворювань копит (загноєння рогової стрілки, поверхневий панариций), післяопераційній обробки копит. В результаті проведених досліджень, було встановлено, що за нанесення на шкіру препарату "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) в дозах 1,0 і 5,0 мл/кг маси тіла вагітним самкам щурів, показники загальної та до- і післяімплантаційної ембріональної летальності не мали вірогідних відмінностей, порівняно з показниками у контролі. Нанесення препарату на шкіру вагітних самок також не впливало на масу плодів і їх краніо-каудальний розмір. Окрім цього, не було встановлено випадків аномалій плодів, що свідчить про відсутність ембріотоксич-

ної та тератогенної дії препарату "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) після нанесення на шкіру вагітним самкам щурів. Подальші дослідження стосуватимуться вивчення мутагенного впливу компонентів дьогтю на клітини тварин з використанням стандартних тестів, таких як тест Еймса, мікронуклеусний тест, а також аналіз хромосомних аберацій та проведення досліджень щодо вивчення впливу залишків дьогтю на навколишнє середовище та можливі мутагенні ризики для біоти.

Ключові слова: *"Кубазол", щури, ембріотоксичність, мутагенність, тератогенність, доза, токсичність.*

Вступ

Дьоготь березовий є природним продуктом сухої перегонки березової кори, відомим своїми антисептичними, протизапальними та загоювальними властивостями. Він широко застосовується у ветеринарній медицині, зокрема в лікуванні дерматологічних захворювань, а саме шкірного покриву (рани, дерматити, екземи), уражень кігтів (поверхневий панариций тощо), післяопераційні обробки кігтів у тварин. Однак, попри багаторічний досвід використання, питання безпечності препаратів на основі дьогтю березового для різних категорій тварин, зокрема вагітних, залишається недостатньо вивченим (Kaliuzhna & Bardova, 2011; Orlovetska & Lukianchuk, 2018; Kychan et al., 2024).

Оцінка ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності є ключовими етапами у встановленні безпечності лікарських засобів, особливо тих, що мають контакт із шкірою і можуть потенційно впливати на організм системно. Біологічна активність компонентів дьогтю, які містять фенольні сполуки, вимагає ретельного дослідження їх можливого впливу на репродуктивну систему та розвиток ембріонів (Sachuk et al., 2017).

Модель білих щурів широко використовується в токсикологічних дослідженнях через її високу репродуктивну здатність, генетичну схожість із людиною та добре задокументовані фізіологічні процеси розвитку. Такий підхід дозволяє отримати достовірні дані щодо безпечності препарату до початку його широкого використання (Zapadniuk, 1983).

Метою цього дослідження є всебічна оцінка потенційного ембріотоксичного, мутагенного та тератогенного впливу препарату для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового за допомогою експериментальної моделі білих щурів. Отримані результати мають забезпечити науково обґрунтовану базу для оцінки ризиків застосування препарату та визначення його безпечності для чутливих категорій тварин (Kotsiumbas et al., 2006; Sachuk et al., 2023; Kychan et al., 2024).

Отже, метою досліджень було надати токсикологічну (доклінічну) оцінку ветеринарного лікарського засобу "Кубазол" шляхом дослідження ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності на лабораторних тваринах.

Мета дослідження

Мета роботи – проведення токсикологічної оцінки ветеринарного препарату "Кубазол", виробництва ТОВ "ДЕВІЄ" (смт. Літин, Україна), а саме ембріотоксичності**,** мутагенності та тератогенності препарату на експериментальній моделі білих щурів.

Матеріал і методи досліджень

Вивчення ветеринарного препарату на основі дьогтю березового, з широким спектором бактерицидної, дезінфікувальної, протимікробної дії для тварин, проведене на базі лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ "ДЕВІЄ". Препарат "Кубазол" – спрей для зовнішнього застосування, розчин. 1 мл препарату містить діючу речовину: дьоготь березовий – 40,0 мг. Допоміжні речовини: етилацетат, полібутилметакрилат. Ветеринарний лікарський препарат застосовують для собак: лікування тварин за уражень шкірного покриву (рани, дерматити, екземи), уражень кігтів (поверхневий панариций тощо), післяопераційні обробки кігтів. Коні (спортивні): лікування тварин за захворювань копит (загноєння рогової стрілки, поверхневий панариций), післяопераційнй обробки копит (Sachuk et al., 2024).

Фармакологічні дослідження проведені в об'ємі, що визначається за стандартною методикою випробувань, за міжнародними стандартами та етичними нормами для забезпечення якості і надійності результатів (Zapadniuk, 1983; Kotsiumbas et al., 2006).

Дослідження ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності препарату проведено у віварії ТОВ "ДЕВІЄ". Приміщення загальною площею 50 м^2, де під контролем спеціалістів ТОВ "ДЕВІЄ" здійснюється утримання відносно невеликої кількості тварин з науковою метою. Температура в приміщенні відповідає фізіологічним потребам тварин (20–24 °C). Вологість повітря – 40–70 %. У віварії наявна ефективна система вентиляції, яка забезпечує обмін повітря (10–20 повітрообмінів на годину), з відповідним освтленням – дотримання циклу "день-ніч" (12:12 годин). Лабораторні тварини утримувалися в звичайних клітках (8 кліток) з площею підлоги 40×60 см, тобто з достатньою площею для вільного пересування та двох клітках розміром 20×40 см, де площа для пересування була зменшена в 3 рази, що відповідає стандартам Guide for the Care and Use of Laboratory Animals або ETS 123). Клітки збудовані з безпечних, легко дезінфікуючих і нетоксичних матеріалів. Відповідно до протоколів проводяться профілактичні заходи для запобігання поширенню інфекцій. Годівля лабораторних тварин здійснюється відповідно до їхнього виду, фізіологічного стану та потреб, забезпечуючи збалансований раціон з гранульованого корму з оптимальним вмістом білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і мінералів. Корми зберігаються в умовах, які запобігають їхньому псуванню.

Для визначення ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності препарату "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) було проведено дослід на білих щурах-самках з початковою масою (250–260) г згідно (Kotsiumbas et al., 2006).

У самок проводили дослідження естрального циклу. Перший день вагітності самок встановлювали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках. За принципом аналогів, використовуючи масу тіла як основний критерій, було сформовано одну контрольну та 2 дослідні групи по 30 вагітних тварин у кожній, які були розділені ще на 3 підгрупи по 10 тварин. Препарат "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) наносили на шкіру щурів у дозах 1,0 мл/кг (терапевтична) та 5,0 мл/кг (5-тикратна) маси тіла: тваринам I підгруп з 1-ї по 6-ту добу вагітності (1-й період – період передімплантаційного розвитку); II підгруп – з 6-ї по 16-ту добу (2-й період – період імплантації та органогенезу); III підгруп – з 16-го по 20-й день вагітності (3-й період – період розвитку плоду) відповідно. Вагітним самкам щурів контрольної групи в зазначені терміни наносили дистильовану воду.

Щурів зважували на 1-, 5-, 12-, 16- та 20-ту добу дослідження. На 20-ту добу вагітності під хлороформним наркозом самок піддавали евтаназії шляхом дислокації шийних хребців. Проводили лапаротомію, вивчаючи стан внутрішніх органів самок, відокремлювали роги матки з яєчниками і переносили їх до чашки Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. За допомогою бінокулярної лупи проводили ретельний огляд стану правого й лівого яєчників, підраховували кількість жовтих тіл вагітності у них. У рогах матки визначали кількість місць імплантацій, число живих і мертвих плодів.

Плаценту зважували, вимірювали й описували її стан. Живі плоди зважували, вимірювали краніо-каудальну відстань.

Після візуального огляду приблизно половину плодів поміщали в рідину Буена для визначення стану внутрішніх органів. Після фіксації плоди розрізали 9 фронтальними розрізами й проводили дослідження стану внутрішніх органів за допомогою бінокулярної лупи.

Дослідження стану внутрішніх органів плода проводили за методом Дж. Вільсона. У 50 % плодів досліджували стан кісткової системи за методом Доусона.

Показником тератогенної дії препарату "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) вважали число плодів з аномаліями розвитку, виражене у відсотках відносно загальної кількості живих плодів.

Досліди на тваринах проводили з дотриманням вимог відповідно до статті 26 Закону України № 3447-15 "Про захист тварин від жорстокого поводження", у редакції від 16.10.2012 р. та Директиви 86/609/Е ЕС (European convention …, 1986; Council Directive 86/609/EEC, 1986; Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI, 2012).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, з використанням пакета програм StatPlus 7.6.5.0. Дані представляли у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням за рівнем довірчої ймовірності 95 %. Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Фішера.

Результати та їх обговорення

Установлено, що за весь період вагітності, в самок щурів контрольної та дослідних груп, препарат "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) не впливав на загальний клінічний стан тварин. Споживання корму й води, поведінкові реакції відповідали загальним показникам фізіологічної норми. Протягом усього періоду вагітності не було встановлено відмінностей у динаміці маси тіла щурів у дослідних групах, порівняно з інтактним контролем (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка маси тіла самок щурів протягом вагітності, при вивченні ембріотоксичної, мутагенної та тератогенної дії препарату "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин) (M ± m; n = 90)

Група	Доба введення	Термін спостереження / доба / маса тіла щурів, г				
		1 доба	5 доба	12 доба	16 доба	20 доба
Контроль	1–6	252,2 ± 1,53	263,1 ± 1,34	319,1 ± 1,52	357,0 ± 2,23	373,5 ± 1,31
	6–16	253,6 ± 2,37	262,8 ± 1,21	321,3 ± 1,29	359,5 ± 1,50	374,1 ± 1,25
	16–20	254,0 ± 1,94	263,6 ± 2,36	321,5 ± 2,91	358,3 ± 2,85	374,7 ± 1,41
I Дослід 1,0 мл/кг	1–6	254,6 ± 2,43	262,5 ± 1,23	319,5 ± 1,40	359,2 ± 2,62	374,7 ± 1,22
	6–16	252,1 ± 1,57	261,7 ± 1,31	321,2 ± 1,25	355,7 ± 1,31	373,2 ± 1,47
	16–20	252,5 ± 2,33	262,2 ± 1,45	319,4 ± 1,13	353,2 ± 1,26	375,3 ± 2,41
II Дослід 5,0 мл/кг	1–6	255,6 ± 2,20	261,0 ± 1,34	321,3 ± 1,34	352,1 ± 2,53	374,6 ± 2,23
	6–16	251,3 ± 1,24	263,8 ± 2,26	321,4 ± 1,80	352,8 ± 1,35	374,1 ± 1,87
	16–20	253,1 ± 1,25	262,1 ± 1,50	300,7 ± 1,67	357,1 ± 1,23	375,2 ± 1,26

Установлено, що за нанесення препарату в дозах 1,0 і 5,0 мл/кг маси тіла вагітним самкам щурів, показники загальної та до- і післяімплантаційної ембріональної летальності не мали, вірогідних відмінностей, порівняно з показниками у контролі, не впливали на масу плодів і їх краніо-каудальний розмір. Також не було встановлено випадків аномалій плодів, що свідчить про відсутність ембріотоксичної та тератогенної дії препарату "Кубазол" (спрей для зовнішнього застосування, розчин), після нанесення на шкіру вагітним самкам щурів (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ембріотоксичної та тератогенної дії препарату “Кубазол” (спрей для зовнішнього застосування, розчин) після нанесення на шкіру вагітним самкам щурів

Показники	Результати дослідження								
	Контроль			I група (1,0 мл/кг), доба нанесення			II група (5,0 мл/кг), доба нанесення		
	1–6	6–16	16–20	1–6	6–16	16–20	1–6	6–16	16–20
Кількість вагітних самок	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Кількість жовтих тіл	10,90 ± 0,28	10,40 ± 0,31	10,60 ± 0,22	10,80 ± 0,29	10,60 ± 0,45	10,80 ± 0,44	11,10 ± 0,38	11,10 ± 0,38	11,40 ± 0,45
Кількість живих плодів	10,10 ± 0,23	9,60 ± 0,34	9,80 ± 0,25	9,90 ± 0,18	9,80 ± 0,42	9,90 ± 0,38	10,10 ± 0,38	10,10 ± 0,43	10,50 ± 0,50
Кількість мертвих та резорбованих	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10
Загальна ембріональна смертність, %	8,06 ± 1,55	8,45 ± 2,61	8,47 ± 2,23	8,65 ± 3,29	8,24 ± 2,49	8,53 ± 3,76	9,78 ± 1,51	9,91 ± 2,36	9,05 ± 1,97
Доімплантаційна смертність (%)	7,23 ± 1,22	7,55 ± 2,38	7,47 ± 1,85	7,82 ± 2,64	7,24 ± 2,15	7,63 ± 3,35	9,01 ± 1,38	9,08 ± 1,86	8,05 ± 1,56
Післяімплантаційна смертність (%)	0,83 ± 0,51	0,91 ± 0,56	1,00 ± 0,61	1,00 ± 0,61	1,00 ± 0,61	1,00 ± 0,61	0,77 ± 0,47	0,91 ± 0,56	1,00 ± 0,61
Маса плода (г)	2,42 ± 0,012	2,39 ± 0,014	2,44 ± 0,021	2,40 ± 0,023	2,43 ± 0,026	2,41 ± 0,023	2,38 ± 0,028	2,43 ± 0,015	2,45 ± 0,019
Краніо-каудальний розмір (мм)	30,63 ± 0,21	30,64 ± 0,27	30,68 ± 0,22	30,58 ± 0,23	30,64 ± 0,28	30,59 ± 0,22	30,66 ± 0,26	30,64 ± 0,24	30,63 ± 0,25
Маса плаценти (г)	0,47 ± 0,013	0,48 ± 0,021	0,47 ± 0,011	0,49 ± 0,015	0,48 ± 0,022	0,47 ± 0,014	0,48 ± 0,013	0,48 ± 0,022	0,47 ± 0,018
Зовнішній огляд плодів									
кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (абс.; %)	102 (0; 0)	97 (0; 0)	99 (0; 0)	100 (0; 0)	99 (0; 0)	100 (0; 0)	102 (0; 0)	102 (0; 0)	106 (0; 0)
Стан кісткової системи									
кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (абс.; %)	51 (0;0)	48 (0;0)	49 (0;0)	50 (0;0)	49 (0;0)	50 (0;0)	51 (0;0)	51 (0;0)	53 (0;0)
Стан внутрішніх органів									
кількість обстежених плодів, з них з аномаліями розвитку (абс.; %)	102 (0; 0)	97 (0; 0)	99 (0; 0)	100 (0; 0)	99 (0; 0)	100 (0; 0)	102 (0; 0)	102 (0; 0)	106 (0; 0)

Висновки

Установлено, що за нанесення на шкіру препарату “Кубазол” (спрей для зовнішнього застосування, розчин) в дозах 1,0 і 5,0 мл/кг маси тіла вагітним самкам щурів, показники загальної та до- і післяімплантаційної ембріональної летальності не мали вірогідних відмінностей, порівняно з показниками у контролі. Нанесення препарату на шкіру вагітних самок також не впливало на масу плодів і їх краніо-каудальний розмір. Окрім цього не було встановлено випадків аномалій плодів, що свідчить про відсутність ембріотоксичної та тератогенної дії препарату “Кубазол” (спрей для зовнішнього застосування, розчин) після нанесення на шкіру вагітним самкам щурів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження стосуватимуться вивчення мутагенного впливу компонентів дьогтю на клітини тварин з використанням стандартних тестів, таких як тест Еймса, мікронуклеусний тест, а також аналіз хромосомних аберацій та проведення досліджень щодо вивчення впливу залишків дьогтю на навколишнє середовище та можливі мутагенні ризики для біоти.

Відомості про конфлікт інтересів

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів.

References

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Offical Journal of the European Communities L 358. 1986. P. 1-29. URL: https://op.europa.eu/en/ publication-detail/-/publication/cc3a8ccb-5a30-4b6e-8da8-b13348caeb0c/language-en.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p. URL: https://rm.coe.int/168007a67b.

Kaliuzhna, L. D. & Bardova, K. O. (2011). Zastosuvannia preparativ na osnovi dohtiu dlia shchodennoho dohliadu za shkiroiu khvorykh na seboreinyi dermatyt [Use of tar-based preparations for daily skin care of patients with seborrheic dermatitis]. Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii, 1(40), 50–56 (in Ukrainian).

Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]. Lviv: Triada plius (in Ukrainian).

Kychan, M. V., Vasiv, R. O., Sachuk, R. M., & Kalynovska, L. V. (2024). Farmakokhimichni ta tekhnolo-

hichni pokaznyky yakosti veterynarnoho likarskoho zasobu na osnovi dohtiu berezvoho. [Pharmacochemical and technological quality indicators of a veterinary medicinal product based on birch tar]. Naukovo-tekhnichnyi biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn. Lviv, 25(1), 52–61. DOI: 10.36359/scivp.2024-25-1.07.

Kychan, M. V., Vasiv, R. O., Sachuk, R. M., & Velesik, T. A. (2024). Experimental assessment of the acute toxicity of “Kubazol” – solution for external application based on birch tar. One Health Journal, 2(3), 15–22. DOI: 10.31073/onehealthjournal2024-III-02.

Orlovetska, N. F., & Lukianchuk, Yu. M. (2018). Dohot berezovyi – nedootsinenyi likarskyi zasib. [Birch tar is an underestimated medicinal product]. Farmatsevtychna nauka ta praktyka: problemy, dosiahnennia, perspektyvy rozvytku (PHARMACEUTICAL science and practice: problems, achievements, prospects). Materialy II naukovo-praktychnoi internet-konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. NfaU. Kharkiv. 105–106 (in Ukrainian).

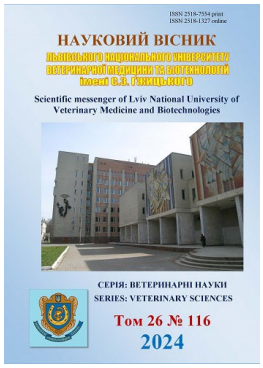
Sachuk, R. M. (2017). Doslidzhennia embriotoksychnoi dii preparatu dlia zovnishnoho vykorystannia «Maz dlia ran» na laboratornykh tvarynakh [Research of embryotoxic effect of external preparation «Oinment for wounds» on laboratory animals]. Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S. Z. Gzhytskoho, 19(78), 162–166. DOI: 10.15421/nvlvet7833.

Sachuk, R. M., Hutyi, B. V., Velesyk, T.A., Lyko, S. M., & Katsaraba, O. A. ta in. (2023). Eksperymentalna otsinka hostroi toksychnosti ta podrazniuvalnoi dii “BTF plius” – veterynarnoho likarskoho zasobu dlia normalizatsii obminnykh protsesiv u tvaryn i ptytsi. [Experimental assessment of the acute toxicity and irritant effect of "BTF plus" - a veterinary medicinal product for the normalization of metabolic processes in animals and poultry]. Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S.Z. Gzhytskoho. Seriia: Silskohospodarski nauky, 25(99), 14–21. DOI: 10.32718/nvlvet-a9903 (in Ukrainian).

Sachuk, R. M., Tverdyi, Yu. M., Kychan, M. V., Kurylas, L. V., & Vasiv, R. O. ta in. (2024). Tekhnichni umovy Ukrainy 21.2-40781800-042:2024 “Kubazol”. DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok. Lviv (in Ukrainian).

Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. “Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia”. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text (in Ukrainian).

Zapadniuk, Y. V. (1983). Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment. Kyiv: Vyshcha shkola (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11625
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.09:636.7:591.111.1

Effect of storage conditions and duration of erythrocyte mass and whole blood of dogs on mean erythrocyte volume and erythrocyte hemolysis

I. M. Yakymchuk✉

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Article info

Received 07.10.2024
Received in revised form 11.11.2024
Accepted 12.11.2024

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroiv Oborony Str., 15, Kyiv, 03041, Ukraine.
Tel.: +38-093-908-93-76
E-mail: ivanyakym4uk@gmail.com

Yakymchuk, I. M. (2024). Effect of storage conditions and duration of erythrocyte mass and whole blood of dogs on mean erythrocyte volume and erythrocyte hemolysis. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 167–173. doi: 10.32718/nvlvet11625

The study investigates the impact of storage conditions and duration on the mean corpuscular volume (MCV) and hemolysis levels of erythrocytes in canine whole blood and canine packed red blood cells (pRBC). The objects of the research were whole blood and pRBC obtained from healthy donor dogs and stored in a blood bank for 28 days. The results demonstrated significant morphological changes in erythrocytes during storage. Specifically, the MCV gradually increased, indicating membrane damage, dysfunction of the Na-K pump, and intracellular fluid accumulation. The increase in MCV was more pronounced in erythrocytes from whole blood compared to pRBC. This growth in MCV may reflect changes in erythrocyte shape, leading to impaired rheological properties and an elevated risk of microcirculatory thrombosis in recipients. The hemolysis level of erythrocytes also rose with longer storage durations. In whole blood, this parameter exceeded 1 % as early as the 14th day of storage, whereas in canine pRBC such a level was observed only on the 28th day. According to human blood standards, this level of hemolysis is critical and necessitates product disposal. The study also found that separating whole blood into components reduces the intensity of hemolysis, which could optimize blood storage practices in veterinary transfusion medicine. The research emphasizes the need to establish clear standards for storing canine blood products, taking into account storage duration and morphological changes in erythrocytes. Specifically, it recommends shortening the storage time for whole blood and increasing the proportion of blood separation during donation. The findings aim to reduce complications during transfusions in veterinary practice, thereby improving their efficacy and safety.

Key words: *packed red blood cells, whole blood, dogs, hemolysis, mean corpuscular volume, storage, donors, transfusion.*

Вплив умов і терміну зберігання еритроцитарної маси і цільної крові собак на середній об’єм еритроцита та гемоліз еритроцитів

І. М. Якимчук✉

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

У статті досліджено вплив умов і тривалості зберігання еритроцитарної маси та цільної крові собак на середній об’єм еритроцитів (MCV) та рівень гемолізу. Об’єктом дослідження були цільна кров та еритроцитарна маса, отримані від здорових собак-донорів, що зберігалися в банку крові впродовж 28 діб. Результати продемонстрували значні морфологічні зміни еритроцитів у процесі зберігання. Зокрема, показник MCV поступово зростав, що свідчить про пошкодження мембран еритроцитів, порушення функції Na-K-насосу та накопичення рідини всередині клітин. Вищий рівень зростання спостерігався в еритроцитах цільної крові порівняно з еритроцитарною масою. Ріст MCV може бути свідченням зміни форми еритроцитів, що призводить до погіршення їхніх реологічних властивостей та підвищення ризику мікроциркуляторних тромбозів у реципієнтів. Рівень гемолізу еритроцитів також зростав із тривалістю зберігання. У цільній крові цей показник перевищував 1 % вже на 14-у добу, тимчасом як в еритроцитарній масі собак такий рівень фіксувався лише на 28-у добу. Згідно з нормативами для крові людини, такий рівень

гемолізу є критичним і вимагає утилізації продукту. У роботі також виявлено, що сепарація цільної крові на компоненти зменшує інтенсивність гемолізу, що може бути корисним для оптимізації практик зберігання крові у ветеринарній трансфузіології. Дослідження акцентує увагу на необхідності впровадження чітких стандартів зберігання продуктів крові для собак, що враховували б тривалість зберігання та морфологічні зміни еритроцитів. Зокрема, рекомендовано скоротити терміни зберігання цільної крові та збільшити частку її сепарації під час донації. Отримані результати сприятимуть зменшенню ризику ускладнень під час гемотрансфузій у ветеринарній практиці, підвищуючи їхню ефективність і безпеку.

Ключові слова: *еритроцитарна маса, цільна кров, собаки, гемоліз, середній об'єм еритроцита, зберігання, донори, трансфузія.*

Вступ

Застосування компонентів крові стало звичною практикою у ветеринарній медицині для лікування дрібних свійських тварин, що призвело до зростання потреби в їх постійному забезпеченні. Велика частка пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії ветеринарних клінік потребують переливання крові та/або її компонентів. Однак доволі часто стан госпіталізованих собак є нестабільним, що проявляється рядом органних дисфункцій. Тому під час проведення процедури гемотрансфузії важливо уникати додаткових ускладнень, що можуть призвести до погіршення стану пацієнта.

Кілька досліджень на людях показали, що кров, яка зберігалася тривалий період часу, під час її трансфузії призводила до зростання рівня смертності критично хворих пацієнтів порівняно з кров'ю, яка зберігалася короткий період часу (Weinberg et al., 2010). Ці висновки були підтверджені в експериментальній моделі пневмонії в собаки, коли кров, що зберігалася впродовж 42 діб та вводилася тварині, підвищувала ризик смертності порівняно з кров'ю, термін зберігання якої тривав лише 7 днів (Solomon et al., 2013). Однією з найбільш поширених причин ускладнень під час проведення трансфузії еритроцитів донора, які тривалий період часу зберігалися, є гемоліз. Гемоліз є критичним фактором, що обмежує термін зберігання продуктів крові, оскільки він суттєво знижує здатність еритроцитів переносити Оксиген і може призводити до трансфузійних реакцій у тварин (Orlov & Karkouti, 2015; Chen et al., 2016). Вважається, що ці ефекти пов'язані з дією вільного гемоглобіну та вільного Феруму, що вивільняються зі зруйнованих еритроцитів внаслідок гемолізу (Donadee et al., 2011).

Тварини за гемолітичних трансфузійних реакцій зазвичай не потребують лікування, хоча ефективність переливання крові знижується (Callan et al., 1995; Davidow et al., 2021). Проте результати досліджень показали, що в деяких випадках неправильне зберігання крові може викликати гострі небезпечні для життя реакції. В одному з таких досліджень є повідомлення про 4 випадки трансфузійних реакцій у собак, з яких 3 завершилися летально (Patterson et al., 2011). Ці реакції були викликані введенням тваринам гемолізованої еритроцитарної маси. Клінічні ознаки включали гемоглобінемію, гемоглобінурію, лихоманку, порушення коагуляції та інші ускладнення, що призвели до гострого респіраторного дистресу та смерті тварин.

Коли рівень позаклітинного гемоглобіну перевищує фізіологічні можливості плазми та клітин його зв'язувати, концентрація цього показника в крові підвищується, що спричиняє серйозні вазоактивні та окиснювальні ефекти. Це може викликати гострі ураження нирок і судинну дисфункцію. Дослідження показали, що здоровій людині можна перелити до 3 г вільного гемоглобіну (що еквівалентно п'яти одиницям еритроцитарної маси з 1 % гемолізом) без значних наслідків (Vermeulen Windsant et al., 2012). Однак за підвищення рівня гемоглобіну у плазмі крові до 100 г/л виникає ризик виникнення гемоглобінурії. В експериментах на собаках ще у 1947 році було показано, що внутрішньовенне введення гемоглобіну собаці у концентрації 20 мл/кг маси тіла викликає значні пошкодження нирок (Harrison et al., 1947).

Лейкоредуковану еритроцитарну масу людини з такими консервантами, як SAGM, можна зберігати до 42 діб, що еквівалентно 6 тижням. Зазвичай у лейкоредукованій еритроцитарній масі в кінці терміну її зберігання рівень гемолізу еритроцитів становить <0,02 %. Це значення підвищується в середньому до 0,30 % в кінці 6-тижневого періоду зберігання. Показник гемолізу еритроцитів в кінці 6-тижневого періоду зберігання зазвичай у 4 рази вищий за показник на 3-й тиждень зберігання (Hess, 2014).

Через шкідливі ефекти, що пов'язані з високими рівнями гемоглобіну, такі організації, як Рада Європи та Американська асоціація банків крові, встановили норми щодо допустимого рівня гемолізу еритроцитів крові людини наприкінці її зберігання. Згідно з цими стандартами, відсоток гемолізу еритроцитів не повинен перевищувати 0,8–1 % (AABB, 2014; García-Roa et al., 2017). Однак поки що немає достатньо інформації для розробки подібних рекомендацій для собак.

Під час зберігання еритроцитів в них відбуваються значні морфологічні та біохімічні зміни, в т. ч. зміна форми на ехіноцити та сфероцити, ріст рівня Калію і лактату, зменшення рівня 2,3-дифосфогліцерату, що є важливим компонентом у перенесенні Оксигену гемоглобіном.

Мета дослідження

Метою цього дослідження є оцінка впливу тривалого зберігання на рівень гемолізу еритроцитів в цільній крові та еритроцитарній масі собак, а також кореляція гемолізу із середнім розміром еритроцитів. В дослідженні використовується оцінка MCV, осмотичної резистентності еритроцитів та рівень гемолізу.

Матеріал і методи досліджень

Отримання та зберігання продуктів крові. Дослідження проводили на базі банку крові мережі ветеринарних клінік "Зоолюкс", Київ. Об'єктом дослідження була еритроцитарна маса собак у кількості 34 пакета та цільна кров собак у кількості 22 пакети, що були

відібрані у різних тварин-донорів. Продукти крові досліджували на різних етапах зберігання: одразу після отримання (t = 0), на 7-у добу (t = 7), на 14-у добу (t = 14), на 21-у добу (t = 21) та на 28-у добу (t = 28).

Донорами були здорові собаки віком від 2 до 7 років, з масою тіла від 25 кг, які проходили за програмою донації ВК "Зоолюкс". Усі донори проходили регулярні обстеження стану здоров'я та щорічну вакцинацію. В день донації здійснювався клінічний огляд тварин лікарем, проводився клінічний та біохімічний аналіз крові. Також проводили мікроскопію на наявність бабезій та мікрофілярій.

Забір крові проводили з яремної вени собаки асептично, використовуючи подвійні пакети "Гемакон", що містили консервант ЦФДА-1. Собак-донорів розміщували в латеральному положенні, в ділянці пункції над яремною веною збривали шерсть, після чого обробляли розчинами хлоргексидину та спирту. Відбір крові проводили з розрахунку 12–15 мл/кг маси тіла донора. Яремна венепункція дозволяла крові витікати під дією сили тяжіння в пакет для збору крові, який регулярно перевертали, щоб змішати кров з антикоагулянтом. В разі тривалого відбору крові, необхідності повторної венепункції та/чи тромбування лінії для відбору крові отримані продукти крові виключалися з дослідження через вищий ризик розвитку гемолізу ще на етапі їх отримання.

Після відбору крові частина пакетів залишалася на зберіганні як охолоджену цільну крові, тимчасом як інша частина пакетів крові піддавалася сепарації для розділення на еритроцитарну масу та плазму. Під час отримання еритроцитарної маси сепарація цільної крові проводилася протягом двох годин з моменту її відбору. В цей час кров зберігалася в умовах кімнатної температури. Центрифугування проводили на рефрижераторній центрифузі Hettich Rotanta 460R з використанням таких параметрів центрифугування: 2500 об/хв протягом 15 хв, час прискорення 70 сек, час гальмування – 120 сек, температура +10 °С.

Сепарацію крові на еритроцитарну масу та плазму проводили із застосуванням мануального плазмоекстрактора. Після розділення крові на компоненти усі трубки запаювали і отримані продукти передавали на зберігання.

Еритроцитарну масу і цільну кров зберігали за температури 4 °С у спеціальному холодильнику згідно зі стандартами. Кожного дня пакети з еритроцитарною масою ретельно перемішувалися та оцінювалися на наявність у них згустків і макроскопічного гемолізу. Пакети з продуктами крові могли використовуватися пацієнтами відділення реанімації та інтенсивної терапії за необхідності, що призводило до зменшення кількості досліджуваних зразків більш пізніх термінів зберігання.

Бактеріальну культивацію не проводили. Проте в протоколі трансфузії зазначали будь-які негативні реакції у реципієнта на переливання кожного з продуктів крові. Перед початком дослідження було встановлено умову, за якої продукт крові, за трансфузії якого у тварини підвищувалась температура тіла та погіршувалась гемодинаміка, вважався гіпотетично бактеріально контамінованим. Такий продукт крові мав бути виключений з дослідження, адже бактеріальна контамінація є незалежним фактором розвитку гемолізу *in vitro* незалежно від якості відбору та зберігання.

Відбір матеріалу для лабораторного дослідження. З кожного пакету з продуктом крові для дослідження асептично відбиралася аліквота в кількості 3 мл. Дослідження проводилися впродовж 28 діб. Досліджували продукти крові, що залишалися в міру їх використання. Загальна кількість дослідницьких зразків та терміни їх зберігання наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Термін зберігання продуктів крові та кількість зразків, відібраних для дослідження

	Еритроцитарна маса, n	Цільна кров, n
Доба 0	34	22
Доба 7	28	17
Доба 14	20	12
Доба 21	10	5
Доба 28	3	2

1 мл з кожної проби відбирався в пробірку з EDTA для подальшого визначення MCV, показника гематокриту та вмісту загального гемоглобіну. Ці показники визначали на автоматичному гематологічному 5-diff аналізаторі Mindray BC-5000 Vet за методикою, що вказана виробником (Mindray, Китай).

Після цього проводили центрифугування пробірки (центрифуга Eppendorf 5702R, Німеччина) з подальшим відбором 20 мкл супернатанту, додавали до картриджу і визначали рівень гемоглобіну спектрофотометрично за допомогою апарата HemoCue® Plasma/Low Hb System (Швеція) за описаною виробником методикою, в основі якої лежить модифікований метод отримання азид-метгемоглобіну. Отриманий результат в г/дл переводили в г/л і визначали відсоток гемолізу за формулою:

% гемолізу : Hb (супернатант) × (100 - %Hct)/Hb (загальний),

де Hb (супернатант) – концентрація гемоглобіну в супернатанті, г/л;

Hb (загальний) – загальний рівень гемоглобіну, г/л;

Hct – гематокритне число проби, %.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень обробляли статистично з визначенням середнього значення та середнього відхилення. Порівняння показників проводили за критерієм Стьюдента.

Середній показник MCV еритроцитарної маси на початку зберігання становив 48,09 ± 2,48 fl. Через тиждень зберігання еритроцитарної маси цей показник трохи знижується і становить 46,5 ± 2,72 fl. Надалі з кожним наступним тижнем зберігання цей показник різко зростає: на 14-у добу – до 50,25 ± 2,49 fl, на 21-у добу – до 57 ± 2 fl і на 28-у добу – до 60,67 ± 0,47 fl (рис. 1).

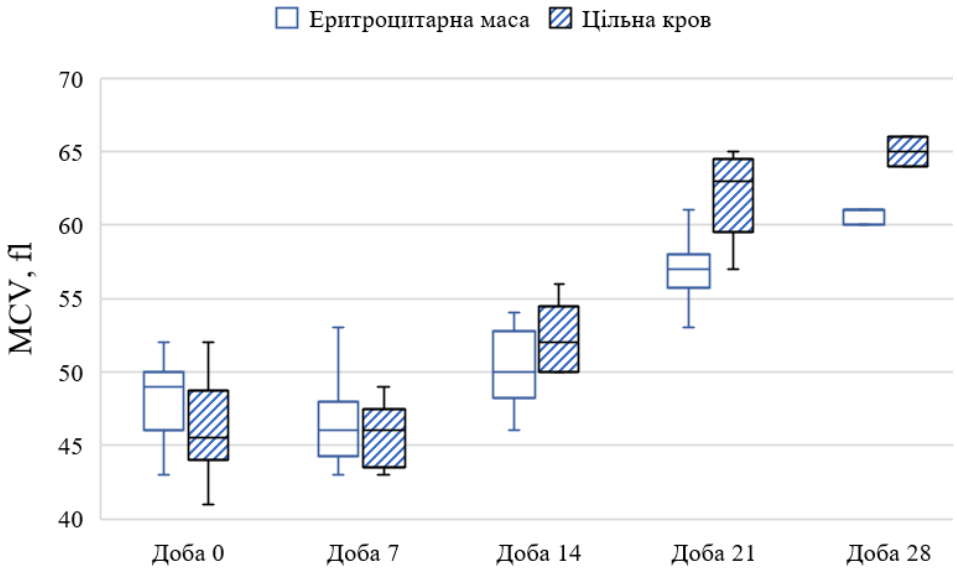


Рис. 1. MCV в еритроцитарній масі та цільній крові собак впродовж зберігання

Середній показник MCV цільної крові собак на початку зберігання становив 46,45 ± 2,84 fl. Як і у випадку еритроцитарної маси, цей показник в цільній крові на 7-у добу знижувався до 45,64 ± 1,91 fl. І, так само в наступні тижні MCV різко зростав: на 14-у добу – до 52,33 ± 2,21 fl, на 21-у добу – до 62,2 ± 2,79 fl і на 28-у добу – до 65 ± 1 fl (рис. 1).

Після 14-ї доби зберігання еритроцитарної маси стрімко зростав показник гемолізу еритроцитів (рис. 2). Так, одразу після отримання еритроцитарної маси відсоток гемолізу в ній складав 0,06 ± 0,05 %, на 7-у добу – 0,12 ± 0,09 %, на 14-у добу – 0,67 ± 0,20 %, на 21-у – 0,87 ± 0,19%, на 28-у – 1,31 ± 0,16 %.

При цьому гемоліз еритроцитів в цільній крові відбувався більш прогресивно: одразу після отримання цільної крові показник гемолізу еритроцитів становив 0,1 ± 0,06 %, на 7-у добу – 0,67 ± 0,06 %, на 14-у добу – 1,25 ± 0,11%, на 21-у добу – 1,44 ± 0,15 %, на 28-у добу – 1,7 ± 0,13%.

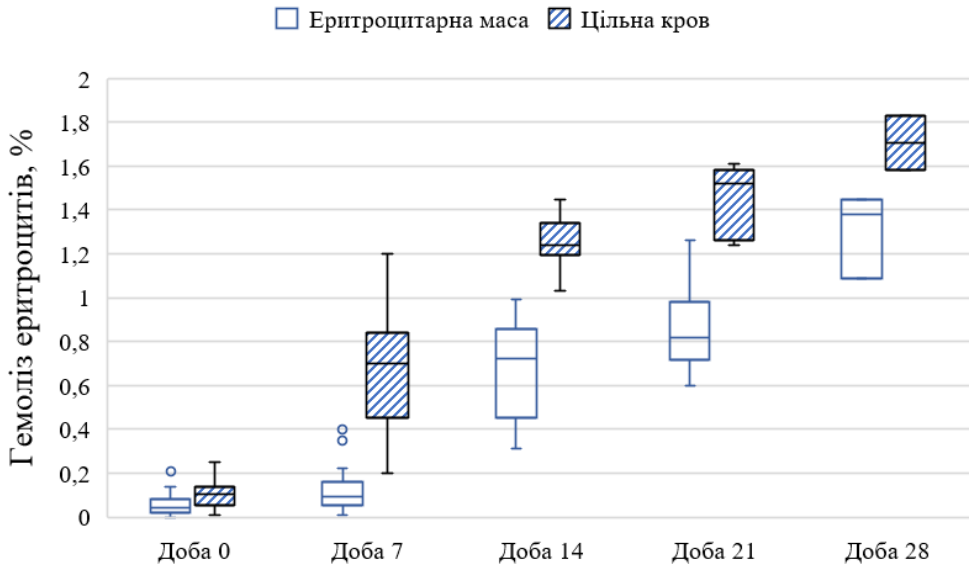


Рис. 2. Показник гемолізу еритроцитів в еритроцитарній масі та цільній крові собак упродовж зберігання

Основна задача зберігання еритроцитів полягає в підтриманні їх функціональності та життєздатності протягом періоду зберігання. Проте в процесі зберігання продуктів крові, що містять еритроцити, функціональні можливості та життєздатність еритроцитів динамічно погіршуються. Однак спільна проблема для сучасних середовищ зберігання полягає в тому, що функціональність і життєздатність еритроцитів поступово погіршуються через три взаємопов'язані механізми: змінений метаболізм, підвищений оксидативний стрес і пошкодження мембрани еритроцитів (Orlov & Karkouti, 2015). Щоб виконувати свою функцію, еритроцити повинні бути цілими та мати можливість до деформації. Гемоглобін, що складає 98 % від неводного вмісту еритроцитів і має інтенсивне забарвлення, є очевидним маркером пошкодження мембран

еритроцитів. Велика кількість позаклітинного гемоглобіну дає можливість побачити забарвлення надосадової рідини макроскопічно, не застосовуючи додаткових методів дослідження. Проте більшість продуктів крові, що містять еритроцити, за умов правильного зберігання не мають макроскопічного гемолізу. При цьому руйнація еритроцитів під час тривалого зберігання і вивільнення гемоглобіну продовжується. FDA встановило граничний рівень гемолізу еритроцитів у продуктах крові перед трансфузією на рівні 1 %, що можна визначити лише лабораторними методами. Звісно, перед лікарями не стоїть завдання перевіряти кожний продукт крові на рівень гемолізу еритроцитів перед трансфузією. Проведене нами дослідження дозволяє прогнозувати рівень гемолізу залежно від того, чи це цільна кров, чи еритроцитарна маса, зважаючи на термін її зберігання.

В нашому дослідженні тривале зберігання продуктів крові приводило до росту MCV. Схожі результати були представлені у дослідженні людської крові (Sollberger et al., 2002). Також підвищення показника MCV спостерігалося під дослідження котячої та собачої крові (Price et al., 1988; Crestani et al., 2018). Збільшення MCV може бути пов'язаним з прогресуючим порушенням АТФ-залежного Na-K-насосу мембрани еритроцитів. Це призводить до надходження води в цитозоль та набрякання еритроцитів під час зберігання. Протягом нашого дослідження ми спостерігали постійний ріст MCV. Це може свідчити про пошкодження мембран еритроцитів, надходження всередину клітин активних осмолей, що призводять до переходу рідини з позаклітинного простору (Iakymchuk et al., 2018). Крім впливу низьких температур, додатковий вплив на Na-K насос може мати тривалий контакт з антикоагулянтами (Chen et al., 2016). Важливо зазначити, що у 2021 р. Stefani et al. було встановлено, що лейкоредукція еритроцитарної маси до початку її зберігання призводила до меншого зростання MCV, порівняно з еритроцитарною масою, в якій не проводили лейкоредукцію (Stefani et al., 2021). Збільшення MCV корелює з рівнем гематокриту з минулого дослідження автора та, ймовірно, відбувається внаслідок біомеханічних змін еритроцитів під час зберігання (Iakymchuk et al., 2018). Збільшення об'єму еритроцита внаслідок надходження в клітину більшої кількості рідини призводить до зміни його форми з двоввігнутого диску на ехіно- чи сфероцит. Це своєю чергою також призводить до погіршення реологічних властивостей донорської крові, лізису еритроцитів з вивільненням гемоглобіну та вільного Феруму, а також до тромбозів мікроциркуляторного русла реципієнтів. Минулі дослідження показали, що такі біомеханічні зміни можуть відбуватися через порушення процесу гліколізу і зменшення рівня 2,3-дифосфогліцерату та АТФ (Bujok et al., 2022).

Наше дослідження також показало динамічний ріст показника гемолізу еритроцитів протягом тривалого періоду зберігання еритроцитарної маси та цільної крові собак. Кумулятивний ефект накопичення в контейнерах з продуктами крові прозапальних речовин, здебільшого вивільнених з лейкоцитів та тромбоцитів, разом із вичерпанням АТФ, що знижує цілісність мембран еритроцитів, може пояснити це явище. Якби нормативи, що визначені для людини, застосовувалися до собак, то ми б мали утилізувати 2 одиниці еритроцитарної маси собак на 21-у добу зберігання (20 %) і всі 3 контейнери (100 %) на 28-у добу зберігання. При цьому під час зберігання цільної крові ми мали б утилізувати 1 одиницю (6 %) вже на 7-у добу зберігання, з подальшою утилізацією всіх одиниць після 14-ї доби зберігання.

Гемоліз еритроцитів у продуктах крові під час зберігання може залежати від багатьох чинників. Наприклад, частота гемолізу еритроцитів може корелювати з досвідом роботи співробітника банку крові. Так, у молодих фахівців гемоліз еритроцитів у продуктах крові трапляється частіше, в основному через технічні помилки (Tanabe et al., 2003). Наше дослідження показало, що наявність сепарації цільної крові з отриманням еритроцитарної маси зменшує швидкість та інтенсивність гемолізу. Схожі результати досліджень були отримані і в медицині (Oh et al., 2020). На ступінь гемолізу також може впливати інтервал часу від відбору крові у донора до сепарації та переведення крові у зберігання. За дослідженням Ruddell, J. та ін. перетримування крові з консервантом при кімнатній температурі вже через кілька годин призводить до значного порушення метаболізму та більш швидкого використання енергетичного субстрату (Ruddell et al., 1998).

Лейкоредуція еритроцитарної маси перед зберіганням також призводить до зниження рівня гемолізу еритроцитів під час їх тривалого зберігання (Hess, 2014; Ferreira et al., 2018). Вибір консерванту також впливає на швидкість розвитку гемолізу еритроцитів, адже від його складу залежить ефективність і тривалість метаболізму клітин крові, що на зберіганні *ex vivo* (Sohmer & Dawson, 1979). Так, у лейкоредукованій еритроцитарній масі собак, що зберігалася з консервантом SAG-MAN (також відомим як AS-5) середній рівень гемолізу еритроцитів перевищив 1 % лише на 6-й тиждень зберігання (Ferreira et al., 2018). Також опубліковані дослідження у ветеринарній медицині, що показали рівень гемолізу еритроцитів 0,32 ± 0,12 % (n = 6) на 35-у добу в одиниці еритроцитарної маси, що зберігалася з консервантом AS-1. При цьому на 42-у добу гемоліз еритроцитів становив 0,71 ± 0,57 % (n = 5).

Висновки

1. Показник MCV динамічно зростає впродовж періоду зберігання еритроцитарної маси та цільної крові що, ймовірно, може мати вплив на біомеханічні та біохімічні властивості донорських еритроцитів.

2. Середній рівень гемолізу еритроцитів під час зберігання еритроцитарної маси собак на 28-у добу перевищує 1 %, тимчасом як під час зберігання цільної крові собак цей показник перевищує 1 % вже на 14-у добу.

3. Результати досліджень можуть застосовуватися у трансфузіології собак, зменшуючи тривалість зберігання цільної крові та збільшуючи відсоток сепарації крові під час донації.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення впливу різних консервантів та антикоагулянтів на рівень гемолізу і функціональні властивості еритроцитів у процесі зберігання. Важливим напрямом є вивчення ефективності лейкоредукції для зменшення метаболічних змін у крові та поліпшення її якості. Окрім того, важливим спрямуванням майбутніх досліджень є аналіз довготривалих наслідків трансфузій крові з різними рівнями гемолізу на здоров'я реципієнтів.

Відомості про конфлікт інтересів

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів.

References

AABB (2014). Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 29th ed. Bethesda, Maryland: AABB. P. 120.

Bujok, J., Wajman, E., Trochanowska-Pauk, N., & Walski, T. (2022). Evaluation of selected hematological, biochemical and oxidative stress parameters in stored canine CPDA-1 whole blood. BMC veterinary research, 18(1), 255. DOI: 10.1186/s12917-022-03353-x.

Callan, M. B., Jones, L. T., & Giger, U. (1995). Hemolytic transfusion reactions in a dog with an alloantibody to a common antigen. Journal of veterinary internal medicine, 9(4), 277–279. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1995.tb01080.x.

Chen, D., Serrano, K., & Devine, D. V. (2016). Introducing the red cell storage lesion. ISBT science series, 11(1), 26–33. DOI: 10.1111/voxs.12222.

Crestani, C., Stefani, A., Carminato, A., Cro, A., Capello, K., Corrò, M., Bozzato, E., Mutinelli, F., & Vascellari, M. (2018). In vitro assessment of quality of citrate-phosphate-dextrose-adenine-1 preserved feline blood collected by a commercial closed system. Journal of veterinary internal medicine, 32(3), 1051–1059. DOI: 10.1111/jvim.15056.

Davidow, E. B., Blois, S. L., Goy-Thollot, I., Harris, L., Humm, K., Musulin, S., Nash, K. J., Odunayo, A., Sharp, C. R., Spada, E., Thomason, J., Walton, J., & Wardrop, K. J. (2021). Association of Veterinary Hematology and Transfusion Medicine (AVHTM) Transfusion Reaction Small Animal Consensus Statement (TRACS). Part 1: Definitions and clinical signs. Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001), 31(2), 141–166. DOI: 10.1111/vec.13044.

Donadee, C., Raat, N. J., Kanias, T., Tejero, J., Lee, J. S., Kelley, E. E., Zhao, X., Liu, C., Reynolds, H., Azarov, I., Frizzell, S., Meyer, E. M., Donnenberg, A. D., Qu, L., Triulzi, D., Kim-Shapiro, D. B., & Gladwin, M. T. (2011). Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. Circulation, 124(4), 465–476. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008698.

Ferreira, R. R. F., Graça, R. M. C., Cardoso, I. M., Gopegui, R. R., & de Matos, A. J. F. (2018). In vitro hemolysis of stored units of canine packed red blood cells. Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001), 28(6), 512–517. DOI: 10.1111/vec.12770.

Gallagher, P. G. (2018). Red Blood Cell Membrane Disorders. Hematology, 2018, 626–647. DOI: 10.1016/B978-0-323-35762-3.00045-7.

García-Roa, M., Del Carmen Vicente-Ayuso, M., Bobes, A. M., Pedraza, A. C., González-Fernández, A., Martín, M. P., Sáez, I., Seghatchian, J., & Gutiérrez, L. (2017). Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. Blood transfusion = Trasfusione del sangue, 15(3), 222–231. DOI: 10.2450/2017.0345-16.

Harrison, H. E., Bunting, H., Ordway, N. K., & Albrink, W. S. (1947). The pathogenesis of the renal injury produced in the dog by hemoglobin or methemoglobin. The Journal of experimental medicine, 86(4), 339–356. DOI: 10.1084/jem.86.4.339.

Hess, J. R. (2014). Measures of stored red blood cell quality. Vox sanguinis, 107(1), 1–9. DOI: 10.1111/vox.12130.

Iakymchuk, I. M., Makarin, A. O., Yakymchuk, O. M., & Maryniuk, M. O. (2018). Stan erytrotsytiv ta pokaznyk hematokrytu erytrotsytarnoi masy sobak za riznykh terminiv zberihannia. Naukovyi visnyk Natsionalnoho universytetu bioresursiv i pryrodokorystuvannia Ukrainy. Seriia "Veterynarna medytsyna, yakist i bezpeka produktsii tvarynnytstva", 285, 279–287 (in Ukrainian).

Oh, J. Y., Marques, M. B., Xu, X., Li, J., Genschmer, K., Gaggar, A., Jansen, J. O., Holcomb, J. B., Pittet, J. F., & Patel, R. P. (2020). Damage to red blood cells during whole blood storage. The journal of trauma and acute care surgery, 89(2), 344–350. DOI: 10.1097/TA.0000000000002730.

Orlov, D., & Karkouti, K. (2015). The pathophysiology and consequences of red blood cell storage. Anaesthesia, 70 Suppl 1, 29–e12. DOI: 10.1111/anae.12891.

Patterson, J., Rousseau, A., Kessler, R. J., & Giger, U. (2011). In vitro lysis and acute transfusion reactions with hemolysis caused by inappropriate storage of canine red blood cell products. Journal of veterinary internal medicine, 25(4), 927–933. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.0737.x.

Price, G. S., Armstrong, P. J., McLeod, D. A., Babineau, C. A., Metcalf, M. R., & Sellett, L. C. (1988). Evaluation of citrate-phosphate-dextrose-adenine as a storage medium for packed canine erythrocytes. Journal of veterinary internal medicine, 2(3), 126–132. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb02808.x.

Ruddell, J. P., Lippert, L. E., Babcock, J. G., & Hess, J. R. (1998). Effect of 24-hour storage at 25 degrees C on the in vitro storage characteristics of CPDA-1 packed red cells. Transfusion, 38(5), 424–428. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1998.38598297209.x.

Sohmer, P. R., & Dawson, R. B. (1979). The significance of 2,3-DPG in red blood cell transfusions. CRC critical reviews in clinical laboratory sciences, 11(2), 107–174. DOI: 10.3109/10408367909105855.

Sollberger, T., Walter, R., Brand, B., Contesse, J., Meredith, D. O., & Reinhart, W. H. (2002). Influence of prestorage leucocyte depletion and storage time on

rheologic properties of erythrocyte concentrates. Vox sanguinis, 82(4), 191–197. DOI: 10.1046/j.1423-0410.2002.00167.x.

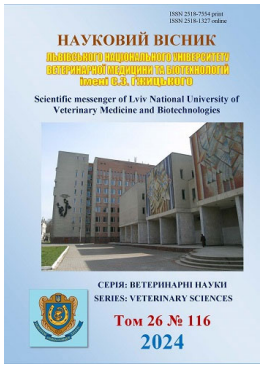
Solomon, S. B., Wang, D., Sun, J., Kanias, T., Feng, J., Helms, C. C., Solomon, M. A., Alimchandani, M., Quezado, M., Gladwin, M. T., Kim-Shapiro, D. B., Klein, H. G., & Natanson, C. (2013). Mortality increases after massive exchange transfusion with older stored blood in canines with experimental pneumonia. Blood, 121(9), 1663–1672. DOI: 10.1182/blood-2012-10-462945.

Stefani, A., Capello, K., Carminato, A., Wurzburger, W., Furlanello, T., Bertazzo, V., Marsilio, E., Albertin, E., La Pietra, G., Bozzato, E., Mutinelli, F., & Vascellari, M. (2021). Effects of leukoreduction on storage lesions in whole blood and blood components of dogs. Journal of veterinary internal medicine, 35(2), 936–945. DOI: 10.1111/jvim.16039.

Tanabe, P., Kyriacou, D. N., & Garland, F. (2003). Factors affecting the risk of blood bank specimen hemolysis. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 10(8), 897–900. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb00637.x.

Vermeulen Windsant, I. C., de Wit, N. C., Sertorio, J. T., Beckers, E. A., Tanus-Santos, J. E., Jacobs, M. J., & Buurman, W. A. (2012). Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption: a prospective observational pilot study. Critical care (London, England), 16(3), R95. DOI: 10.1186/cc11359.

Weinberg, J. A., McGwin, G., Jr, Vandromme, M. J., Marques, M. B., Melton, S. M., Reiff, D. A., Kerby, J. D., & Rue, L. W., 3rd (2010). Duration of red cell storage influences mortality after trauma. The Journal of trauma, 69(6), 1427–1432. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181fa0019.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11626
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.32:631.452:636.084:616-084

Analysis of trace element composition of soil, water and fodder in the sheep dispensary system

N. M. Fedorovych✉, L. G. Slivinska

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 09.10.2024
Received in revised form 11.11.2024
Accepted 12.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine
Tel.: +38-097-384-48-41
E-mail: gipiatra@gmail.com

Fedorovych, N. M., & Slivinska, L. G. (2024). Analysis of trace element composition of soil, water and fodder in the sheep dispensary system. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 174–178. doi: 10.32718/nvlvet11626

The development of sheep farming in Ukraine requires effective monitoring of the health of sheep in collective and private farms, which is carried out through regular medical check-ups. These are conducted before insemination, 3–4 weeks before lambing, and 3–4 weeks after. Dispensary checks for young sheep include daily clinical examinations, and from two months of age, once or twice a week. This process has its peculiarities and difficulties related to the specifics of sheep farming, especially in the Western biogeochemical zone, which is characterized by a deficiency of mobile forms of Cobalt, Copper, Iodine, Zinc, Manganese, and Selenium, leading to the development of microelement deficiencies in animals. The research results on the mineral content of soils, water, feed, and the diet of the Prekos breed's young sheep are presented to analyze their impact on developing microelement deficiencies within the dispensary system. Based on the analysis of soils from the ESPC "Komarnivske" of the Horodok district of the Lviv region, a decrease in the concentration of Copper in the soil by 7.3 times, Cobalt by 1.41 times, Manganese by 2.24 times, Zinc by 7.54 times, Cadmium by 3.26 times, Lead by 2.3 times, and Nickel by 1.64 times was found compared to the maximum permissible concentration. In the water used to water the sheep, a low content of Cobalt was found to be 3.7 times lower, Copper by 1.2 times, Zinc by 4.2 times, Manganese by 7.14 times, and, on the other hand, a high content of Cadmium, Lead, Nickel, and Iron. In meadow and cereal hay, low content of Manganese was found at 3.9 and 1.5 times, iron at 2.28 and 1.07 times, Cobalt and Copper at 17.5 and 4 times, and 3.57 and 4.5 times, respectively. Zinc availability was 77.4% and 85.8%. In wheat and oat grains, a reduced content of Manganese was found to be 1.35 and 1.45 times, iron by 5.44 and 14.8 mg, with an excess of Zinc, Cobalt, and Copper.

Key words: *young sheep, soil, water, feed, ration, Cobalt, Copper, Manganese, Zinc, Iron, Cadmium, Lead, Nickel.*

Аналіз мікроелементного складу ґрунту, води та кормів в системі диспансеризації молодняку овець

Н. М. Федорович✉, Л. Г. Слівінська

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Розвиток вівчарства в Україні потребує ефективного контролю за станом здоров'я овець у колективних і фермерських господарствах, що здійснюється шляхом проведення диспансеризації. Її проводять перед осіменінням, за 3–4 до окоту та через 3–4 тижні після нього. Диспансеризація молодняка овець передбачає щоденний клінічний огляд, а з 2-х місячного віку – 1–2 рази на тиждень. Вона має свої особливості і труднощі пов'язані зі специфікою ведення вівчарства, особливо у Західній біогеохімічній зоні, яка характеризується дефіцитом рухомих форм Кобальту, Купруму, Йоду, Цинку, Мангану, Селену, що зумовлює розвиток у тварин гіпомікроелементозів. Представлено результати досліджень вмісту мінерального складу ґрунтів, води, кормів та раціону годівлі молодняку овець породи прекос з метою аналізу їх впливу на розвиток мікроелементозів в системі диспансеризації. На

основі проведеного аналізу ґрунтів ННВЦ "Комарнівське" Городоцького району Львівської області встановлено зниження концентрації в ґрунті вмісту Купруму у 7,3 рази, Кобальту – 1,41, Мангану – 2,24, Цинку – 7,54, Кадмію – 3,26, Плюмбуму – 2,3 та Нікелю у 1,64 рази порівняно з гранично допустимою концентрацією. У воді, якою напували овець, встановили низький вміст Кобальту у 3,7 рази, Купруму – 1,2, Цинку – 4,2, Мангану – 7,14 рази і навпаки, високий вміст Кадмію, Плюмбуму, Нікелю та Феруму. У сіні луговому і злаковому виявили низький вміст Мангану у 3,9 і 1,5 разів; Феруму у 2,28 і 1,07 разів, Кобальту та Купруму у 17,5 і 4 рази та 3,57 і 4,5 рази відповідно. Забезпеченість Цинком становила 77,4 та 85,8 %. У зерні пшениці і вівса виявили знижений вміст Мангану у 1,35 і 1,45 разів, Феруму на 5,44 та 14,8 мг, надлишок Цинку, Кобальту і Купруму.

Ключові слова: *молодняк овець, ґрунт, вода, корми, раціон, Кобальт, Купрум, Манган, Цинк, Ферум, Кадмій, Плюмбум, Нікель.*

Вступ

Вівці – один з найпоширеніших видів сільськогосподарських тварин у світі, які виробляють 13 видів продукції (вовну, м'ясо, молоко, сири та бринзу, смужки овчини, шкірсировину та інші). Ці тварини добре поїдають різні види трав на пасовищах, які не споживають велика рогата худоба, коні та свині (Korniienko, 2014; Turynskyi et al., 2020).

Розвиток вівчарства в Україні потребує ефективного контролю за станом здоров'я овець у колективних і фермерських господарствах, що здійснюється шляхом проведення диспансеризації (Chernushkin et al., 2020; Helmer et al., 2021; Antunović et al., 2023). Комплекс заходів, направлених на ранню діагностику, профілактику і лікування овець за виявлених захворювань, рекомендують проводити перед осіменінням за 3–4 до окоту та через 3–4 тижні після нього. Диспансеризація молодняка овець передбачає щоденний клінічний огляд, а з 2-х місячного віку – 1–2 рази на тиждень.

Диспансеризація овець має свої особливості і труднощі пов'язані зі специфікою ведення вівчарства, особливо у Західній біогеохімічній зоні, яка характеризується дефіцитом рухомих форм Кобальту, Купруму, Йоду, Цинку, Мангану, Селену, що зумовлює розвиток у тварин гіпомікроелементозів. Тому, важливе значення має аналіз умов утримання, аналіз ґрунту та води, оцінка якості кормів (Sytnichenko, 2014). Нестачу мікроелементів компенсують за рахунок мінеральної підгодівлі у складі премісів або повноцінного комбікорму, що вимагає пошуку нових комплексних лікувально-профілактичних засобів (Phillips et al., 2004; Vázquez-Armijo et al., 2011; Wu et al., 2020).

Львівська область займає крайню західну частину України, відноситься до Передкарпатської зони, де переважають дерново-підзолисті поверхнево оглеєні та опідзолені оглеєні ґрунти. На території дослідного господарства присутні різні типи ґрунтів – лучно-болотні, торфовища, дерново опідзолені, темно-сірі опідзолені, дерново-підзолисті гелюваті (Tretiak et al., 2021). Даній зоні, як і по всій Україні, притаманні свої геологічні та біокліматичні особливості, де вміст мікроелементів у ґрунтах залежить від їхнього вмісту в ґрунтотворних породах (Fatieieva & Pashchenko, 2003; Shcherbatyi & Slivinska, 2013).

Мікроелементи потрапляють у організм тварин з кормом і водою. В організмі тварин вони виконують функції структурного матеріалу, беруть участь у процесах перетравлення поживних речовин корму, їх всмоктування, синтезу, розпаду й виділення метаболітів з організму. Окрім цього, створюють необхідні умови для функціонування ферментів, гормонів, вітамінів, стабілізують кислотно-основний баланс і осмотичний тиск (Hill & Shannon, 2019; Helmer et al., 2021). Їх дефіцит призводить до виникнення порушення обміну речовин та зниження продуктивності тварин (Acharya et al., 2016; Chen et al., 2021; Tharwat et al., 2024).

Повноцінна і збалансована за всіма поживними речовинами годівля овець є вирішальним фактором для отримання здорового приплоду та росту молодняку. Проблеми фізіології та патології мінерального обміну овець та їх вплив на захворюваність тварин є предметом досліджень багатьох учених (Sytnichenko, 2014; Levchenko & Sharandak, 2017; Chernushkin et al., 2020). Дефіцит мікроелементів у овець описано детально, але регіональні особливості проблеми та співвідношення різних мінеральних речовин потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження

Дослідити мінеральний склад ґрунтів, води та кормів у системі диспансеризації і проаналізувати їх вплив на виникнення мікроелементозів молодняку овець.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводились в ННВЦ "Комарнівське" Городоцького району Львівської області. Диспансеризацію молодняку овець (3-5 міс. віку) породи прекос проводили в зимово-весняний період за загальноприйнятими методиками. Овець утримували в кошарах, годівля – дворазова. Аналіз ґрунту, води та основних кормів проводили в лабораторії агрохімії та аналітичних досліджень Інституту сільського господарства Карпатського регіону НААН України. Визначення вмісту рухомих сполук Мангану, Цинку, Феруму, Купруму, Кобальту, Кадмію, Плюмбуму, Нікелю та Кальцію визначали в буферній амонійно-ацетатній витяжці з pH 4,8 методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Результати та їх обговорення

З метою встановлення етіологічних чинників мікроелементозів овець породи прекос нами виконано дослідження ґрунтів. Встановлено зниження концентрації рухомих форм біогенних елементів та pH, яке було на рівні 6,0. За даними (Zaslavskyi, 2024) більшість мікроелементів максимально доступні за кислотності ґрунту 6,6–6,9.

Купрум – один з найменш рухомих елементів у ґрунті. Вплив pH ґрунту на засвоєння його значно слабший, порівняно з іншими незамінними мікроелементами. За низького pH Купрум більш доступний рослинам, ніж за високого. Купрум зберігається в поверхневому шарі, впливає на біологічну активність ґрунту і може бути доступний для рослин за найрізноманітніших умов. Найбільш важлива форма Купруму в ґрунтових розчинах – це його розчинні органічні хелати. За результатами дослідження вміст Купруму в ґрунті становив 0,41 мг/кг, що у 7,3 рази менше порівняно з ГДК (табл. 1).

Таблиця 1

Уміст мікроелементів та елементів-забруднювачів у ґрунтах у ННВЦ "Комарнівське" Городоцького району Львівської області, мг/кг

Елемент	Рухома форма	ГДК (норма)	Відхилення
Манган	22,31	50	-27,69
Цинк	3,05	23	-19,95
Ферум	5,91	-	-
Купрум	0,41	3,0	-2,59
Кобальт	3,54	5,0	-1,46
Кадмій	0,92	3,0	-2,8
Плюмбум	2,61	6,0	-3,39
Нікель	2,43	4,0	-1,57

Кобальт – мікроелемент, який значно поширений у природі, проте його кількість є незначною. Він зустрічається поряд із Нікелем і Ферумом у співвідношенні 1:20:2100. Кобальт вступає у взаємодію з усіма металами, що геохімічно асоціюються з Ферумом. Проте найбільш тісні взаємозв'язки спостерігаються між Co і Mn або Fe у ґрунтах та між Co і Fe у рослинах у зв'язку з їх здатністю розміщуватися в одних і тих же позиціях кристалічних структур і через подібність їх металоорганічних структур. Вміст Кобальту становив лише 3,54 мг/кг (табл. 1). Слід зазначити, що ГДК для цього мікроелементу становить 5,0 мг/кг. Якщо рухомих форм Кобальту в ґрунті менше 5 мг/кг, це спричиняє його дефіцит у зеленій масі. Значна кількість Кобальту знаходиться в чорноземних шарах ґрунту, багатих на перегній. Збільшення pH середовища призводить до зменшення рухомості Кобальту, оскільки він утворює хелатоподібні сполуки з амінокислотами ґрунту. На лужних або золистих ґрунтах рослини поглинають мало Кобальту (Doletskyi, 2012).

Вміст Феруму в ґрунтах в середньому становить 29,6 г/кг і залежить від типу ґрунту (Fatieieva & Pashchenko, 2003). За звичайних рівнів pH концентрація Феруму в ґрунтових розчинах коливається від 30 до 550 мкг/л, а в кислих ґрунтах вона може сягати 2000 мкг/л. Тому кислі ґрунти більше збагачені розчинним неорганічним Ферумом, ніж нейтральні та лужні. У ґрунтах, що багаті на органічні сполуки, Ферум знаходиться переважно в хелатній формі (Fatieieva & Pashchenko, 2003). У ґрунтах дослідного господарства встановлено низький вміст рухомих форм Феруму (5,91 мг/кг) (табл. 1).

Водночас, вміст рухомих форм Мангану становив 22,31 мг/кг, що нижче за норму в 2,24 рази (табл. 1). Дефіцит Мангану зумовлює затримку росту молодняку та формування кісткової тканини, порушується відтворна функція. Антагоністами Мангану є надлишок у ґрунті і рослинах Молібдену, Кальцію, Фосфору та Феруму (Levchenko & Sharandak, 2017).

Допустиме значення щодо вмісту Цинку в ґрунтах становить 23,0 мг/кг. Його вміст у ґрунтах ННВЦ "Комарнівське" становить 3,05 мг/кг, що в 7,54 рази менше за ГДК (табл. 1).

Вміст рухомих форм елементів-забруднювачів, зокрема Кадмію становив 0,92; Плюмбуму – 2,61; Нікелю – 2,43 мг/кг, що у 3,26; 2,3 і 1,64 рази менше рівня гранично допустимих концентрацій (табл. 1).

Важливим джерелом мікроелементів для тварин є вода, проте водні джерела Львівської області збіднені щодо їх вмісту (табл. 2). Нами встановлено, що у воді господарства вміст Кобальту знаходився на рівні 0,027 мг/л, що в 3,7 рази менше мінімального допустимого рівня (0,1 мг/л) (табл. 3).

Таблиця 2

Уміст мікроелементів та елементів-забруднювачів у воді для напування молодняку овець у ННВЦ "Комарнівське" Городоцького району Львівської області, мг/л

Елемент	Рухома форма	ГДК (норма)	Відхилення
Манган	0,007	≤0,05	-0,043
Цинк	0,24	≤1,0	-0,76
Ферум	0,82	≤0,2	+0,62
Купрум	0,085	≤1,0	-0,915
Кобальт	0,027	≤0,1	-0,073
Кадмій	0,014	≤0,001	+0,013
Плюмбум	0,021	≤0,01	+0,011
Нікель	0,066	≤0,02	+0,046

Окрім Кобальту, проведеними спектрометричними дослідженнями води, якою напувають молодняк овець, нами встановлений зменшений уміст Купруму в 1,2 рази, Цинку – 4,2, Мангану – 7,14 і навпаки, надмірний уміст Кадмію у 14,0 разів, Плюмбуму – 2,1, Нікелю – 3,3 та Феруму – 4,1 рази порівняно з гранично допустимою концентрацією (табл. 3).

Значний вплив техногенного навантаження на екосистему призводить до підвищення вмісту в ґрунтах сполук важких металів, які, взаємодіючи з біологічно активними речовинами, надходять у водні джерела, рослини (корми) та організм тварин і можуть проявляти антагоністичну або синергічну дію у від-ношенні до біогенних мікроелементів (Rudko & Matsiievska, 2009).

На підставі низького вмісту мікроелементів у ґрунтах і водних джерелах господарств, можна стверджувати про їх низький вміст і у кормах.

Організм овець відрізняється підвищеними потребами до мікроелементного живлення, оскільки вони продукують вовну. Даний процес потребує не лише великої кількості пластичного та енергетичного матеріалу, а й мікроелементів. Тому, годівлю овець та балансування раціонів проводять з врахуванням віку, статі, фізіологічного стану та рівня продуктивності (Provatorov et al., 2024).

Раціон молодняку овець дослідного господарства у зимовий період складав: сіно лугове – 0,5 кг, сіно злакове – 0,3 кг, зерно пшениці – 0,3 кг, зерно вівса – 0,15 кг.

Нами проаналізований вміст есенціальних мікроелементів (Кобальту, Купруму, Мангану, Цинку та Феруму) в основних кормах, які згодовують молодняку овець (табл. 3).

Таблиця 3

Уміст мікроелементів у основних кормах молодняку овець у ННВЦ “Комарнівське” Городоцького району Львівської області, мг/кг

Корм	Сіно лугове		Сіно злакове		Зерно пшениці		Зерно вівса	
	факт.	норма*	факт.	норма*	факт.	норма*	факт.	норма*
Манган	24,3	94,0	75,6	115,0	34,26	46,4	38,95	56,5
Цинк	16,4	21,2	10,3	12,0	31,72	23	43,91	22,5
Ферум	82,5	188,0	78,6	84,0	45,44	40,0	55,8	41,0
Купрум	1,32	5,6	0,56	2,0	8,43	6,6	5,65	4,9
Кобальт	0,05	0,2	0,02	0,09	0,94	0,07	0,78	0,07

Примітка: * Provatorov et al., 2024

Встановлено, що вміст Мангану в усіх кормах господарства (сіно лугове і злакове, зерно пшениці і вівса) був нижчий (Provatorov et al., 2024). Зокрема у сіні луговому і злаковому даного елементу менше у 3,9 і 1,5 разів; у зерні пшениці і вівса – у 1,35 і 1,45 разів відповідно. Забезпеченість Цинком у сіні луговому і злаковому становила 77,4 та 85,8 %. У зерні пшениці і вівса вміст Цинку був вищий за норму. У сіні вміст Феруму був нижчим у 2,28 і 1,07 разів. У зерні пшениці і вівса вище на 5,44 та 14,8 мг порівняно з нормою (Provatorov et al., 2024).

Забезпеченість кормів Кобальтом і Купрумом низька. За результатами досліджень виявили, що у сіні луговому його було у 17,5 та 4 рази менше; у сіні злаковому – 3,57 та 4,5 рази відповідно. Уміст його у концентрованих кормах був дещо вищий.

Таким чином, аналіз годівлі молодняку овець, проведений нами на основі результатів дослідження мінерального складу кормів, показав недостатню їх забезпеченість за вмістом Мангану, Кобальту, Цинку, Купруму та незначно – Феруму.

Подальші дослідження полягатимуть у корекції раціонів молодняку овець щодо вмісту даних мікроелементів.

Висновки

Вміст рухомих форм Cu, Co, Mn, Zn, Cd, Pb, Ni у ґрунтах господарства нижчий в 7,3, 1,41, 2,24, 7,54, 3,26; 2,3 і 1,64 рази порівняно з гранично допустимою концентрацією (ГДК). Вода, якою напували овець, характеризуються низьким вмістом Co – у 3,7 рази, Cu – у 1,2, Zn – у 4,2, Mn – у 7,14 і навпаки, надмірним вмістом Cd, Pb, Ni та Fe. При аналізі кормів, якими годують молодняк овець, встановлено дефіцит у них Mn, Co, Zn, Cu, незначно Fe.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Acharya, M., Burke, J. M., Coffey, K. P., Kegley E. B., Miller, J. E., Smyth, E., Welborn, M. G., Terrill, T. H., Mosjidis, J. A., & Rosenkrans, C. (2016). Changes in concentrations of trace minerals in lambs fed sericea lespedeza leaf meal pellets with or without dietary sodium molybdate. Journal of Animal Science, 94(4), 1592–1599. DOI: 10.2527/jas.2015-9910.

Antunović, Z., Mioč, B., Novoselec, J., Širić, I., Držaić, V., Šalavardić, Ž. K. (2023). Essential trace and toxic element content in lacaune sheep milk during lactation. Foods, 12(23), 4291. DOI: 10.3390/foods12234291.

Chernushkin, B. O., Vlizlo, V. V., Slivinska, L. G., Gutyj, B. V., Shcherbatyy, A. R., Maksymovych, I. A., Leno, M. I., Rusyn, V. I., Lychuk, M. H., Fedorovych, V. L., Lukashchuk, B. O., Zinko, H. O., & Prystupa, O. I. (2020). Treatment strategies for sheep with acute yellow athrophy of the liver caused by the fasciolosis. Ukrainian Journal of Ecology, 10(2), 294–301. DOI: 10.15421/2020_100.

Doletskyi, S. P. (2012). Vmist makro- ta mikroelementiv v osnovnykh kormakh riznykh bioheokhimichnykh zon Ukrainy za vplyvu suchasnykh umov dovkillia. Veterynarna biotekhnolohiia, 21, 218–220 (in Ukrainian).

Fatieieva, A. I., & Pashchenko, Ya. V. (2003). Fonovyi vmist mikroelementiv u gruntakh Ukrainy. NNTs "Instytut gruntoznavstva ta ahrokhimii imeni O.N. Cokolovskoho", Kharkiv (in Ukrainian).

Helmer, C., Hannemann, R., Humann-Ziehank, E., Kleinschmidt, S., Koelln, M., Kamphues, J.. & Ganter, M. (2021). A Case of Concurrent Molybdenosis, Secondary Copper, Cobalt and Selenium Deficiency in a Small Sheep Herd in Northern Germany. Animals, 11, 1864. DOI: 10.3390/ani11071864.

Hill, G. M., & Shannon, M. C. (2019). Copper and zinc nutritional issues for agricultural animal production. Biological Trace Element Research, 188, 148–159. DOI: 10.1007/s12011-018-1578-5.

Korniienko, H. V. (2014). Tendentsii rozvytku haluzi vivcharstva: Ukraina ta svitovyi dosvid. Ahrarnyi visnyk Prychornomoria. Ekonomichni nauky, 75, 54–64 (in Ukrainian).

Levchenko, V. I., & Sharandak, P. V. (2017). Diahnostyka mikroelementoziv vivtsematok. Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii, 3, 87–90 (in Ukrainian).

Phillips, C. J. C., Chiy, P. C., & Omed, H. M. (2004). The effects of cadmium in feed, and its amelioration with zinc, on element balances in sheep. Journal of Animal Science, 82(8), 2489–2502. DOI: 10.2527/2004.8282489x.

Provatorov, H. V., Ladyka, V. I., & Bondarchuk, L. V. (2024). Normy hodivli, ratsiony i pozhyvnist kormiv dlia riznykh vydiv silskohospodarskykh tvaryn: dovidnyk. Sumy: Universytetska knyha (in Ukrainian).

Rudko, H. I., & Matsiievska, O. O. (2009). Doslidzhennia hidroheokhimichnykh pokaznykiv pidzemnoi hidrosfery zakhidnykh rehioniv Ukrainy na vmist mikroelementiv. Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika": seriia "Teoriia i praktyka budivnytstva", Dnipropetrovsk, 655, 250–256 (in Ukrainian).

Shcherbatyi, A. R., & Slivinska, L. H. (2013). Diahnostyka mikroelementoziv kobyl u zakhidnii bioheokhimichnii zoni Ukrainy. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 4, 25–28 (in Ukrainian).

Sytnichenko, L. V. (2014). Porushennia mineralnoho obminu v ovets u zoni kyivskoho Polissia (diahnostyka, likuvannia, profilaktyka) : avtoref. dys. na zdobuttia nauk. stupenia k.vet.n.: spets. 16.00.01 "Diahnostyka i terapiia tvaryn". K. (in Ukrainian).

Tharwat, M., Almundarij, T. I., & Marzok, M. (2024). Diseases and disorders of trace elements deficiency in farm animals: an illustrated review. International Journal of Veterinary Science x(x), 1–17. DOI: 10.47278/journal.ijvs/2024.139.

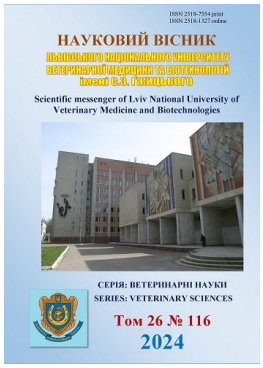
Tretiak, A. M., Tretiak, V. M., Kuryltsiv, R. M., Priadka, T. M., & Tretiak, N. A. (2021). Upravlinnia zemelnymy resursamy ta zemlekorystuvanniam: bazovi zasady teorii, instytutsiolizatsii, praktyky: monohrafiia [za zah. red. A.M. Tretiaka]. Bila Tserkva: "TOV "Bilotserkivdruk" (in Ukrainian).

Turynskyi, V. M., Bohdanova, K. S., & Bohdanova, N. V. (2020). Stan ta tendentsii rozvytku konkurentozdatnoho vivcharstva v Ukraini. Naukovo-tekhnichnyi biuleten IT NAAN, 124, 203–212. DOI: 10.32900/2312-8402-2020-124-203-212 (in Ukrainian).

Vázquez-Armijo, J. F., Rojo, R., López, D., Tinoco, J. L., González, A., Pescador, N., & DomínguezVara, I. A. (2011). Trace elements in sheep and goats reproduction: a review. Tropical and Subtropical Agroecosystems, 14 (1), 1–13. URL: https://www.redalyc.org/pdf/939/93915703039.pdf.

Wu, T., Song, M., & Shen, X. (2020). Seasonal dynamics of copper deficiency in wumeng semi-fine wool sheep. Biological Trace Element Research, 197, 487–494. DOI: 10.1007/s12011-019-02018-5.

Zaslavskyi, S. (2024). Ohliad: mineralni elementy ta yikh rol u zhyvlenni tvaryn. NV LNU veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii. Seriia: Silskohospodarski nauky, 26 (100), 157–161. DOI: 10.32718/ nvlvet-a10024 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11627
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:591.434:636.085:636.4

The influence of feed additive on certain morphometric indicators of the mucous membrane of the large intestine in piglets

N. V. Boniuk[1]✉, O. M. Shchebentovska[2]

[1]*Institute of Animal Biology NAAS, Lviv, Ukraine*
[2]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*

Article info

Received 11.10.2024
Received in revised form 11.11.2024
Accepted 12.11.2024

Institute of Animal Biology NAAS, Vasyl Stus Str., 38, Lviv, 79034, Ukraine.
Tel.: +38-099-290-01-05
E-mail: nataliiboniuk@gmail.com

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

Boniuk, N. V., & Shchebentovska, O. M. (2024). The influence of feed additive on certain morphometric indicators of the mucous membrane of the large intestine in piglets. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 179–190. doi: 10.32718/nvlvet11627

This article presents the results of research on the effect of the feed additive "Globigen Jump Start" on the morphological and functional state as well as on the specific morphometric parameters of the large intestine in piglets, including the number of goblet and enterochromaffin cells. From the first day of life, two groups of piglets were formed – a control group and an experimental group, with 20 animals in each. Starting from the 5th day of life, piglets in both groups were fed a nutritionally balanced pre-starter compound feed, while from the 7th day of life, the experimental group animals received the prebiotic additive "Globigen Jump Start" at a rate of 2 kg/ton of feed, consisting of dry yeast and egg powder enriched with immunoglobulins. On days 7, 14, and 28, five animals from each group were euthanized for histological material collection while following the requirements of ethical animal treatment. In the course of morphometric research, on the 14th day, significant increases were established in the thickness of the mucous membrane of the cecum by 2.3 %, the colon by 13.4 %, and the rectum by 2.3 % in relation to these indicators in control piglets. Additionally, an increase in the thickness of the muscular layer of the cecum was recorded on the 14th day, specifically, a thickening of the outer longitudinal layer by 10.4 % and the inner circular layer by 3.9 %; for the colon, increases were noted at 7.7 % (outer longitudinal layer) and 4.1 % (inner circular layer); for the rectum, increases were 7.3 % (outer longitudinal layer) and 12.2 % (inner circular layer) relative to these indicators in the control group of piglets. A similar trend was observed on the 28th day. The number of goblet cells in the large intestine of the experimental and control groups of piglets did not significantly differ on the 7th day. However, by the 14th day, the density of goblet cells in the cecum, colon, and rectum of the experimental group piglets per area of 0.45 mm² was significantly higher compared with that of the control piglets by 37.9 %, 9.5 %, and 3.6 %, respectively. This trend was maintained on the 28th day. Histometric analysis of enterochromaffin cells in the large intestine of piglets revealed that the highest number was localized in the rectum, and the lowest in the cecum. On the 7th day, no significant difference was observed in the average number of enterochromaffin cells in the large intestine between the experimental and control groups. However, on the 14th and 28th days, their number in the cecum increased by 1.5 and 1.31 times, respectively, compared to the control group's figures. A similar increase was noted in the colon, where on the 14th day, the number of enterochromaffin cells in the experimental group was greater by 14.3 % compared to the control group, and by 8.3 % on the 28th day. The use of the prebiotic additive "Globigen Jump Start" in the experimental group of piglets contributed to an increase in the average number of enterochromaffin cells in the rectum by 4.3 % on the 14th day and by 17.9 % on the 28th day in comparison with this indicator in the control group of piglets. The increase in the number of enterochromaffin cells synthesizing serotonin influenced the morphology of the intestinal tract, specifically the thickening of the mucosa and muscular layers, contributing to more intense smooth muscle contractions, ensuring effective reabsorption of water and nutrients, and facilitating adaptive responses to constant technological stress in piglets.

Key words: *pigs, weaning period, morphology, goblet cells, enterochromaffin cells, serotonin, biologically active substances.*

Вплив кормової добавки на окремі морфометричні показники слизової оболонки товстого відділу кишечника поросят

Н. В. Бонюк[1]✉, О. М. Щебентовська[2]

[1]*Інститут біології тварин НААН, м. Львів, Україна*
[2]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*

У роботі наведені результати дослідження впливу кормової добавки "Глобіген джамп старт" на морфофункціональний стан та окремі морфометричні параметри товстого відділу кишечника поросят, кількість келихоподібних та ентерохромафінних клітин. З першої доби життя поросят сформовано дві групи – контрольну та дослідну по 20 тварин у кожній. Поросятам обох груп починаючи з 5-добового віку почали згодовувати збалансований за показниками поживності предстартерний комбікорм, а з 7 доби життя тваринам дослідної групи до основного корму додавали пребіотичну добавку "Глобіген джамп старт" у кількості 2 кг/т корму до складу якої входять сухі дріжджі та яєчний порошок збагачений імуноглобулінами. На 7, 14 та 28 доби по п'ять тварин з кожної групи піддавали евтаназії з відбором матеріалу для гістологічного дослідження з дотриманням вимог етичного ставлення до тварин. У процесі морфометричного дослідження в поросят дослідної групи на 14 добу встановлено достовірне збільшення товщини слизової оболонки сліпої кишки на 2,3 %, ободової на 13,4 % та 2,3 % прямої кишки відносно цих показників у контрольних поросят. Крім того, фіксували збільшення товщини м'язової оболонки сліпої кишки на 14 добу, а саме – потовщення зовнішнього поздовжнього шару на 10,4 % та внутрішнього циркулярного шару на 3,9 %; ободової кишки, відповідно на 7,7 % (зовнішній поздовжній шар) та 4,1 % (внутрішній циркулярний шар); прямої кишки – на 7,3 % (зовнішній поздовжній шар) та 12,2 % (внутрішній циркулярний шар) відносно цих показників у контрольній групі поросят. Подібну тенденцію відзначали і на 28 добу. Кількість келихоподібних клітин у товстому відділі кишечника поросят дослідної та контрольної груп поросят на 7 добу достовірно не вирізнялись між собою. Проте, вже на 14 добу щільність келихоподібних клітин у сліпій, ободовій та прямій кишці поросят дослідної групи на площі 0,45 мм^2 була достовірно вищою у порівнянні з цим показником у контрольних поросят на 37,9 %, 9,5 % та 3,6 %, відповідно. На 28 добу зберігалась подібна тенденція. При гістометричному аналізі ентерохромафінних клітин у товстому кишечнику поросят встановлено, що найбільша їх кількість локалізувалась у прямій кишці, а найменша – у сліпій. На 7 добу в поросят дослідної і контрольної групи не виявлено достовірної різниці щодо середньої кількості ентерохромафінних клітин у товстому відділі кишечника. Тоді, як 14 та 28 добу їх кількість у сліпій кишці, у порівнянні з показником контрольної групи поросят, достовірно зросла у 1,5 та 1,31 рази відповідно. Подібну тенденцію спостерігали і в ободовій кишці, де на 14 добу в поросят дослідної групи кількість ентерохромафінних клітин на 14,3 % була більшою, як у поросят контрольної групи та на 8,3 % на 28 добу. Застосування пребіотичної добавки "Глобіген джамп старт" поросятам дослідної групи сприяло збільшенню середньої кількості ентерохромафінних клітин і у прямій кишці на 14 добу на 4,3 %, на 28 добу – на 17,9 % у порівнянні з цим показником у поросят контрольної групи. Збільшення кількості ентерохромафінних клітин, які синтезують серотонін впливало на морфологію кишкового тракту, а саме потовщення слизової та м'язової оболонок, що сприяло інтенсивнішому скороченню гладкої мускулатури, забезпечуючи ефективну реабсорбцію води і нутрієнтів та сприяло розвитку адаптаційно-пристосувальних реакцій у поросят до постійних технологічних стресів.

Ключові слова: *свині, період відлучення, морфологія, келихоподібні клітини, ентерохромафінні клітини, серотонін, біологічно активні речовини.*

Вступ

Раннє відлучення поросят від свиноматки призводить до виникнення кормового стресу, морфологічних змін у шлунково-кишковому тракті та спричиняє порушення мікробного балансу кишечника. Перехід від молока свиноматки до твердої дієти, а також різка зміна смаку, аромату та в'язкості корму часто провокує зменшення споживання його поросятами в перші дні відлучення. Після перехідного періоду споживання корму збільшується, що може спричиняти розлади травлення та появу діареї у поросят (Adeola & King, 2006). Практичним вирішенням даної проблеми, з метою зменшення кормового стресу та відновленню кишкової мікрофлори шляхом балансування корисних біфідо- та лактобактерій, а також зменшення популяції кишкових патогенів, таких як Escherichia coli, вводять в корм пребіотики, пробіотики чи симбіотики (Rolfe, 2000; Waititu et al., 2015; Prudius & Vishchur, 2022).

Gibson and Roberfroid (1995) у своїх дослідженнях доводили позитивний вплив пребіотиків на організм поросят шляхом вибіркової стимуляції росту необхідних бактерій у товстій кишці. Bezkerovainy (2001) припускав, що використання пребіотиків є перспективним для збільшення кількості корисних мікроорганізмів у кишечнику. Їх використовував як потенційну альтернативу антибіотикам Ali M. S. et al. (2023).

Крім того, є дослідження у яких зазначалось, що кормові добавки, які містили дріжджові продукти, включаючи культуру дріжджів, клітинну стінку дріжджів і живі дріжджі, покращували продуктивність у відлучених поросят (van Heugten et al., 2003; Law et al., 2004; Shen et al., 2009; Zhang et al., 2019). Як стверджують автори (Kogan & Kocher, 2007; Sauer et al., 2012; Kim et al., 2024) кормові добавки з дріжджовою культурою або дріжджовою клітинною стінкою здатні стимулювати імунну систему, збільшуючи вміст імуноглобулінів у сироватці крові, сприяли нормальному функціонуванню кишкового тракту відлучених поросят (Waititu et al., 2017; Prudyus et al., 2023; Liu et al., 2023). Також повідомлялося, що включення дріжджової культури або екстракту клітинної стінки в раціон покращувало структуру слизової оболонки кишечника та засвоюваність поживних речовин (Zhang et al., 2019). Полісахариди, такі як бета-глюкан і манан-олігосахариди, які присутні в клітинній стінці дріжджів, здатні пригнічувати адгезію патогенів до поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та

підвищують стійкість до колонізації патогенними мікроорганізмами (Kim et al., 2024).

Однією з найбільших популяцій ендокринних клітин ШКТ є ентерохромафінні клітини (ЕС-клітини), яких найбільше у 12-палій кишці та найменше у сліпій кишці. Вони синтезують від 80 до 95 % серотоніну в організмі, а також утворюють мелатонін, мотилін та субстанцію Р. Відомо, що серотонін є важливою шлунково-кишковою сигнальною молекулою, яка передає сигнали з просвіту кишечника внутрішнім сенсорним нейронам і сприяє синаптичним сигналам кишкової нервової системи. Серотонін, що вивільняється з ентерохромафінних клітин слизової оболонки, стимулює активацію внутрішніх рефлексів, таких як перистальтика, сегментація, секреція та вазодилатація, а також активізує сигнали, що надсилаються в ЦНС, які стимулюють травлення (Rezzani et al., 2022).

Наявні в літературі загальні відомості про гістологічну будову та морфометричні параметри окремих морфологічних структур товстого відділу кишечника поросят за впливу пробіотичних та пребіотичних добавок є достатньо обмеженими. Не вивченим залишається питання впливу пребіотичних кормових добавок на ЕС-клітини, як тонкого, так і товстого відділу кишечника поросят.

Мета дослідження

Тому, метою нашої роботи було вивчити деякі морфометричні параметри товстого відділу кишечника та морфологічні особливості келихоподібних та ентерохромафінних клітин у кишечнику поросят від неонатального періоду до моменту відлучення, а також за впливу кормової добавки “Глобіген джамп старт”.

Матеріал і методи досліджень

Експериментальні дослідження проводили у господарстві ТзОВ “Барком”, Львівської області на поросятах породи велика біла з яких у перший день життя формували дві групи по 20 тварин у кожній. Поросятам обох груп починаючи з 5-добового віку почали згодовувати збалансований за показниками поживності предстартерний комбікорм. З 7 доби життя поросятам дослідної групи до основного корму додавали пребіотичну добавку “Глобіген джамп старт” у кількості 2 кг/т корму до складу якої входять сухі дріжджі та яєчний порошок збагачений імуноглобулінами (виробник EW Nutrition GmBH, Німеччина). Упродовж досліду поросята утримувались в однакових умовах з вільним доступом до корму та води. На 7, 14 та 28 доби по п’ять тварин з кожної групи піддавали евтаназії з відбором матеріалу для гістологічного дослідження з дотриманням вимог етичного ставлення до тварин, що використовувались під час експериментальних досліджень (Стразбург, 1986; Київ, 2002), а саму методику проведення досліджень було схвалено біоетичною комісією Інституту біології тварин НААН (протокол № 93-01 від 3 червня 2021 року).

Гістологічні дослідження стінки товстого відділу кишечника поросят проводили у навчально-дослідній лабораторії кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького. Фрагменти тканин сліпої, ободової і прямої кишок фіксували у рідині Буена. Після фіксації тканини промивали в трьох порціях 70^0 спирту з експозицією по 1 добі в кожній та зневоднювали у висхідному ряді спиртів із наступною заливкою у парафінові блоки за загальноприйнятими методиками (Mulisch & Welsch, 2010). З парафінових блоків виготовляли гістозрізи товщиною 7 мкм на санному мікротомі МС-2.

З метою виявлення келихоподібних клітин застосовували PAS-реакцію за Мак-Манусом. Зрізи депарафінували, регідратували у воді. Окислювали 0,5 % водним розчином йодної кислоти 2 хв з наступним промиванням у дистильованій воді. Обробляли реактивом Шиффа упродовж 10 хв, промивали у проточній воді 10 хв. Ядра дофарбовували гематоксиліном Майєра 3 хв, після чого ретельно промивали водопровідною протічною водою. Зневоднювали у спиртах, просвітлювали у ксилолі та заключали в бальзам. Мукопротеїди і нейтральні мукополісахариди інтенсивно забарвлювалися в пурпурно-червоний колір.

Для виявлення гранул ентерохромафінних клітин парафінові зрізи депарафінували, доводили їх до води, обробляли протягом 30 с розведеним розчином (1мг/мл) стабілізованого діазотата 5-нітроазидину в 0,1 М веронал-ацетатному буфері (pH 9,2). Ретельно промивали у водопровідній воді, зафарбовували ядра гематоксиліном Майєра упродовж 6 хв, з наступною промивкою у проточній водопровідній воді. Гранули ентерохромафінних клітин забарвлювались у помаранчево-червоний колір (Pearse, 1960).

Визначення окремих морфологічних структур сліпої, ободової і прямої кишок проводили за допомогою спеціально адаптованої морфометричної програми до мікроскопа Leica DM-2500 та фотокамери Leica DFC 450C. Підрахунок кількості келихоподібних та ентерохромафінних клітин кишечника проводили на 0,45 $мм^2$ (5 полів зору) площі слизової оболонки усіх відділів товстого кишечника (Taşcà, 1976) за допомогою морфометричної програми Aperio ImageScope 12.4.6.

Усі дані аналізували за допомогою програми Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Результати в таблицях демонструються як x ± SE (середнє значення ± стандартна помилка). Відмінності між показниками контрольної та дослідної груп визначали за допомогою критерію Тьюкі (з урахуванням поправки Бонферроні), де відмінності вважали достовірними при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За результатами світлооптичного дослідження товстого кишечника поросят на 7, 14 та 28 добу встановлено його типову морфологічну будову. Слизова оболонка містила велику кількість кишкових крипт (залоз Ліберкюна), які простягались через усю її товщину. Поверхня слизової оболонки представлена одношаровим призматичним епітелієм, інвагінації якої утворювали залози (рис. 1). Основна функція товстого кишечника полягає в реабсорбції електроліт-

тів, деяких амінокислот, вітамінів, нутрієнтів і води, а також елімінації неперетравленого корму та його екскреції. Функцію реабсорбції води й електролітів виконують призматичні абсорбційні клітини, а елімінація екскреторних продуктів здійснюється за допомогою слизу, який продукують чисельні келихоподібні клітини кишкових залоз, кількість яких у товстому відділі кишечника є дещо більшою у порівнянні з тонким кишечником. Вони продукують муцин, який постійно виділяється на поверхню слизової оболонки кишки, сприяючи проходженню твердого кишкового вмістимого.

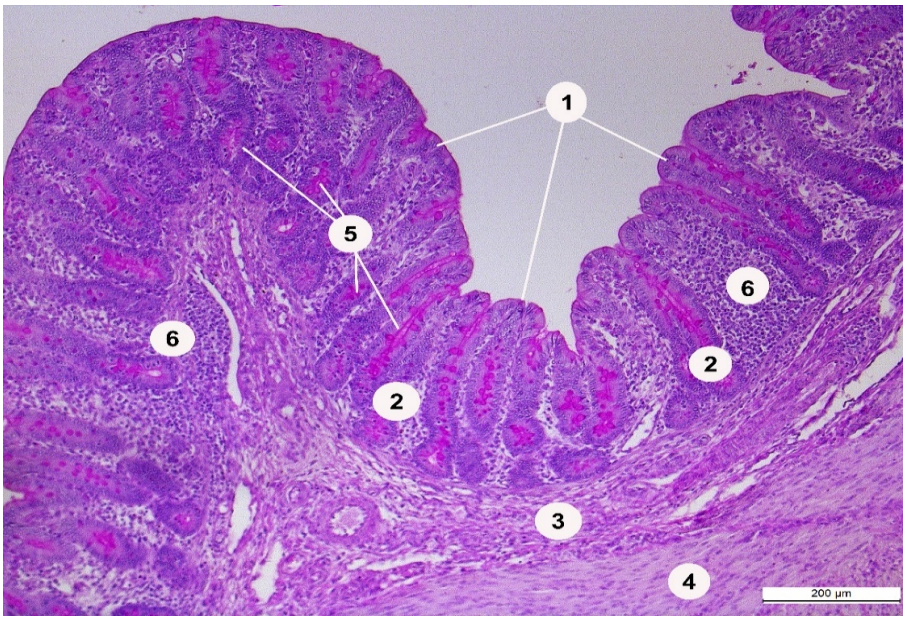


Рис. 1. Сліпа кишка поросят на 7 добу: апікальна поверхня слизової оболонки (1), кишкові крипти (2), підслизовий шар м'язів (3), поздовжній шар м'язової оболонки (4), келихоподібні клітини пурпурно-червоного кольору (5), лімфоепітеліальні утворення (6). PAS-реакція за Мак-Манусом

Келихоподібні клітини, які утворюються у глибоких відділах кишкових залоз безперервно продукують слиз, навіть тоді, коли мігрують на поверхню і починають контактувати з просвітом кишки (рис. 2, 3). Їх кількість на 0,45 мм^2 площі слизової оболонки сліпої кишки була найбільшою у поросят 7 денного віку і дорівнювала 121,0 ± 7,75 клітин у контрольній групі поросят та 117,0 ± 8,35 у дослідній.

У власне пластинці слизової оболонки містилась значна кількість лімфоїдних елементів, що свідчить про високий ступінь розвитку імунної системи товстого кишечника. Як і в тонкому відділі кишечника, м'язова оболонка товстого кишечника побудована із зовнішнього шару м'язової оболонки, який дещо ущільнений і утворює поздовжні м'язові тяжі. Пучки м'язових волокон, які утворюють поздовжні тяжі проникають у внутрішній (циркулярний) шар на різну глибину по всій довжині та окружності кишки, що дає змогу сегментам кишки скорочуватись незалежно один від одного.

У процесі морфометричного дослідження привертало увагу те, що основні гістометричні параметри сліпої кишки поросят контрольної та дослідної груп на 7 добу істотно не відрізнялись між собою, а знаходились у межах статистичної похибки. Достовірної різниці нами не було встановлено і за вимірювання товщини м'язової оболонки сліпої кишки, а саме зовнішнього поздовжнього шару та внутрішнього циркулярного шару, які у контрольній групі поросят дорівнювали 127,8 ± 4,25 мкм (зовнішній поздовжній шар) та 257,98 ± 8,81 мкм (внутрішній циркулярний) проти 125,19 ± 3,65 мкм та 259,11 ± 6,42 мкм у контрольній групі поросят (рис. 4).

На 14 добу в поросят дослідної групи, яким застосовували пребіотичну кормову добавку "Глобіген джамп старт" установлено тенденційне збільшення товщини слизової оболонки сліпої кишки на 2,3 % у порівнянні з контрольними поросятами. Крім того, збільшувалось середньостатистичне значення товщини м'язової оболонки, а саме: вірогідне збільшення товщини зовнішнього поздовжнього шару (10,4 %) та товщини внутрішнього циркулярного шару (3,9 %). Подібну тенденцію відзначали і на 28 добу. Середньостатистичне значення товщини слизової оболонки сліпої кишки поросят контрольної та дослідної груп дорівнювало – 438,67 ± 11,92 мкм та 454,0 ± 8,90 мкм, товщина зовнішнього поздовжнього шару – 180,14 ± 6,34 мкм та 192,45 ± 2,25 мкм ($P < 0,05$), товщина внутрішнього циркулярного шару – 261,76 ± 3,54 мкм та 279,13 ± 4,76 ($P < 0,05$) (рис. 4). Крім того, візуально відмічали збільшення типових мітозів у криптах сліпої кишки поросят дослідної групи на 14, і особливо на 28 добу.

Отже, окремі морфометричні параметри сліпої кишки поросят після застосування пребіотичної кормової добавки були дещо вищими у порівнянні з поросятами, які отримали предстартерний корм, особливо на 28 добу.

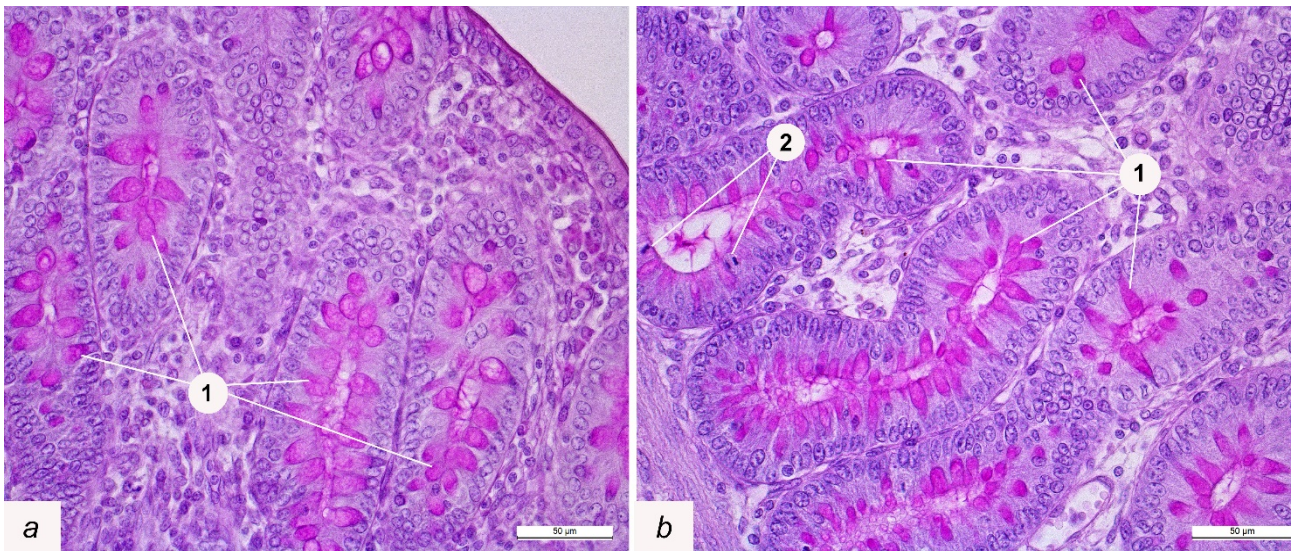


Рис. 2. Сліпа кишка поросят на 14 добу: a – контрольна група, b – дослідна група: келихоподібні клітини пурпурно-червоного кольору, заповнені муцином (1), типові мітози на різних стадіях (2). PAS-реакція за Мак-Манусом

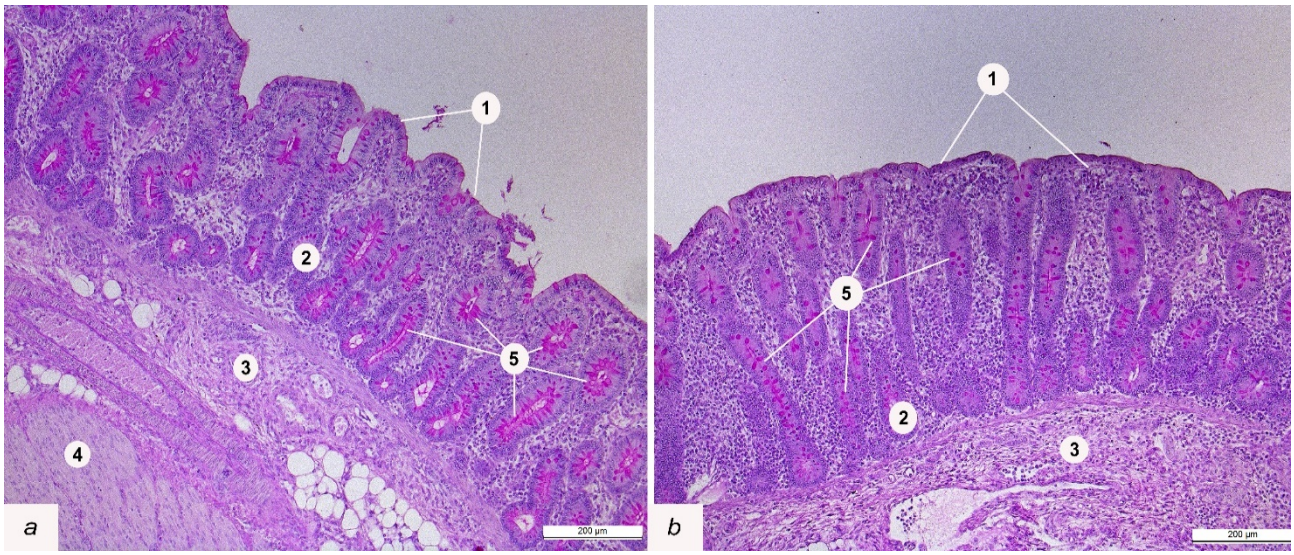


Рис. 3. Сліпа кишка поросят на 28 добу: a – контрольна група, b – дослідна група: апікальна поверхня слизової оболонки (1), кишкові крипти (2), підслизовий шар (3), циркулярний шар м'язів м'язової оболонки (4), келихоподібні клітини (5). PAS-реакція за Мак-Манусом

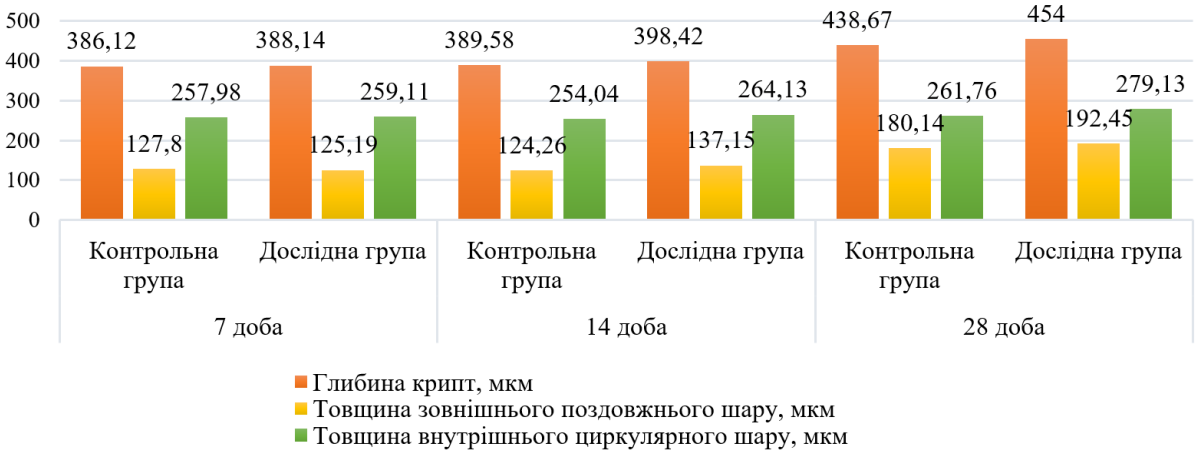


Рис. 4. Морфометричні показники окремих морфологічних структур сліпої кишки поросят за застосування кормової добавки "Глобіген джамп старт"

Гістологічно, стан слизової оболонки ободової кишки поросят контрольної та дослідних груп поросят упродовж всього досліду зберігав типову морфологічну будову, де чітко візуалізувались кишкові крипти, циркулярний та поздовжній шари м'язової оболонки, келихоподібні клітини, заповнені муцином та власне пластинка слизової оболонки з вираженою проліферацією лімфоїдних елементів (рис. 5–7). На 14 та 28 добу у криптах ободової кишки поросят дослідної групи візуально виявляли збільшення кількості клітин з мітозами, що вказує на підвищення проліферативної активності клітин та швидке оновлення слизової оболонки, необхідне для нормального її функціонування (рис. 6, 7).

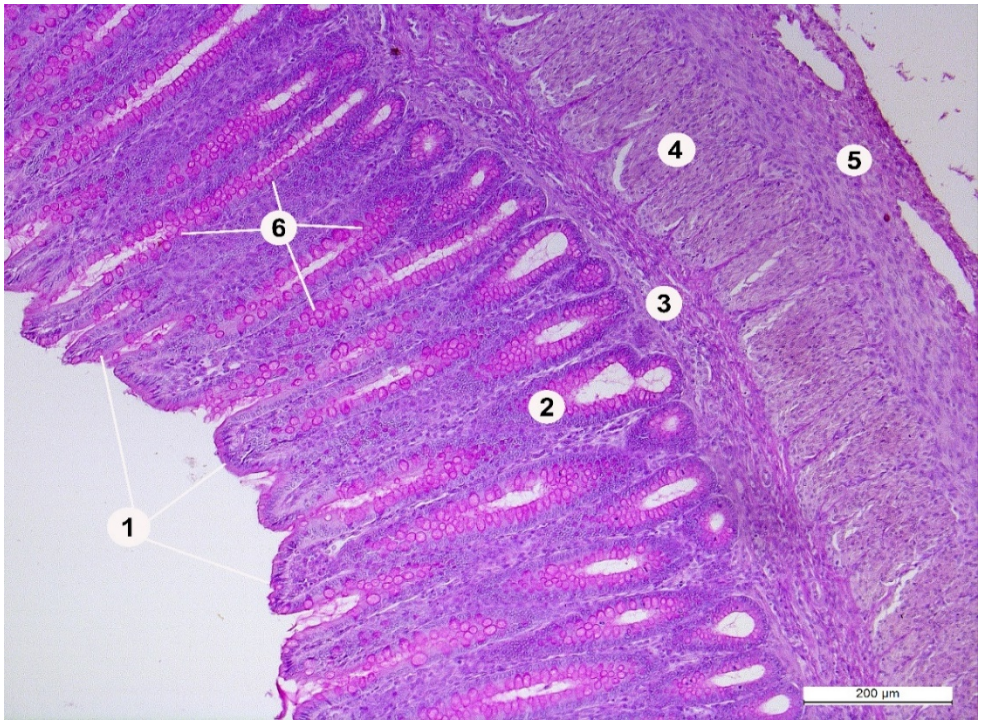


Рис. 5. Ободова кишка поросят на 7 добу: апікальна поверхня епітелію слизової оболонки (1), кишкові крипти (2), підслизовий шар (3), циркулярний шар м'язової оболонки (4), поздовжній шар м'язової оболонки (5), келихоподібні клітини (6). PAS-реакція за Мак-Манусом

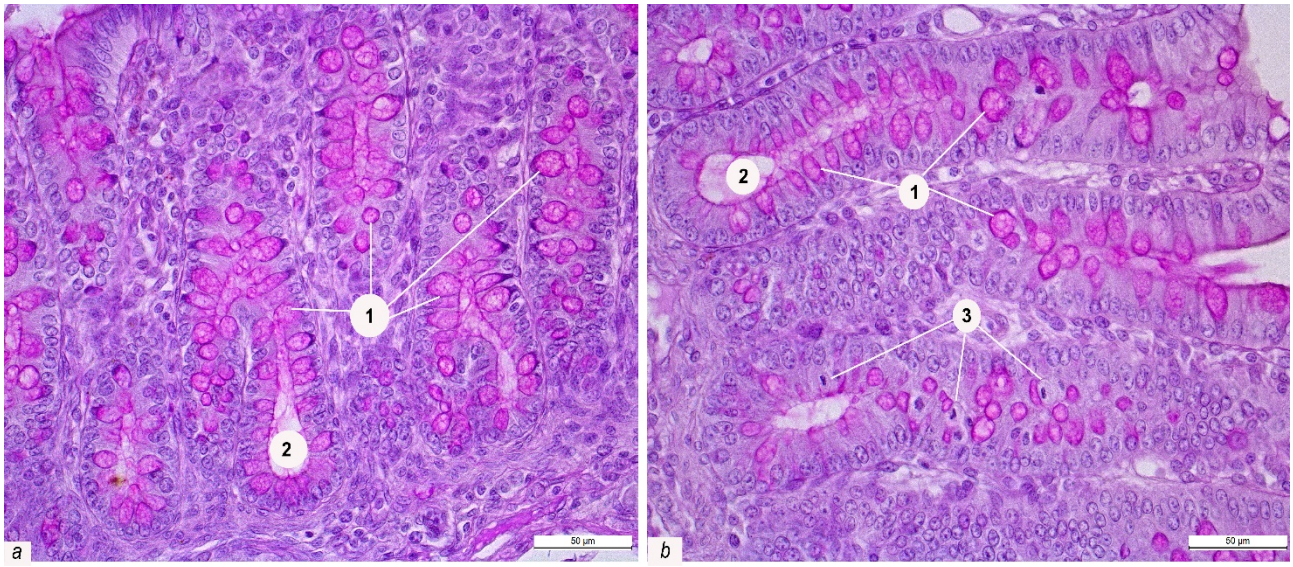


Рис. 6. Ободова кишка поросят на 14 добу: a – контрольна група, b – дослідна група: келихоподібні клітини (1), крипти (2), мітози (3). PAS-реакція за Мак-Манусом

Морфометрично товщина слизової оболонки ободової кишки поросят на 7 добу не мала достовірної кореляції і дорівнювала 493,05 ± 10,31 мкм та 489,03 ± 9,21 мкм, відповідно. Проте, упродовж 14 та 28 доби за застосування пребіотичної добавки у дослідних поросят відзначали вірогідну різницю, як між показниками товщини слизової, так і м'язової оболонки. Середньостатистичне значення товщини слизової оболонки ободової кишки поросят на 14 добу дорівнювало – 374,24 ± 9,0 та 424,49 ± 3,99 ($P < 0,05$), тов-

щина зовнішнього поздовжнього шару знаходилась у межах середньостатистичного значення – 99,67 ± 2,27 мкм та 107,36 ± 2,45 мкм (P < 0,05), товщина внутрішнього циркулярного шару вірогідно збільшувалась і середньостатистичні значення сягали – 189,98 ± 1,08 мкм та 197,78 ± 2,47 мкм (P < 0,05) для контрольної і дослідної групи поросят, відповідно (рис. 8). На 28 добу встановлено, що у слизовій оболонці ободової кишки відбувалось вірогідне, у порівнянні з контрольною групою поросят, збільшення товщини слизової оболонки (на 14,7 %), а також потовщення як зовнішнього поздовжнього, так і внутрішнього циркулярного шару на 8,6 % та 14,6 % відповідно.

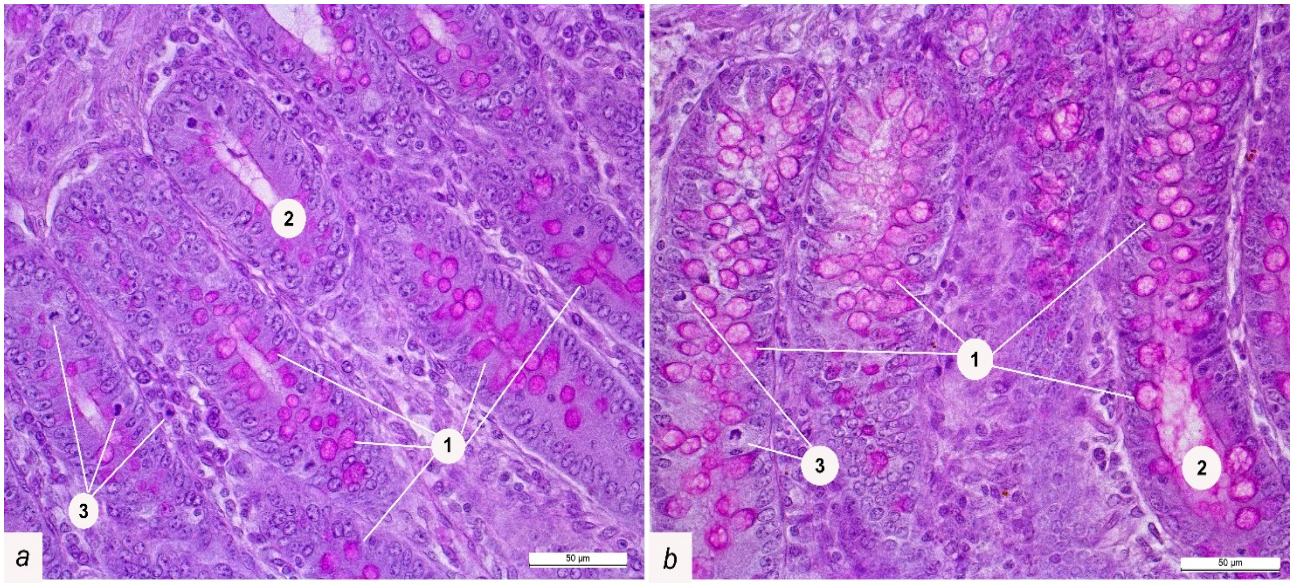


Рис. 7. Ободова кишка поросят на 28 добу: a – контрольна група, b – дослідна група: келихоподібні клітини (1), крипти (2), мітози (3). PAS-реакція за Мак-Манусом

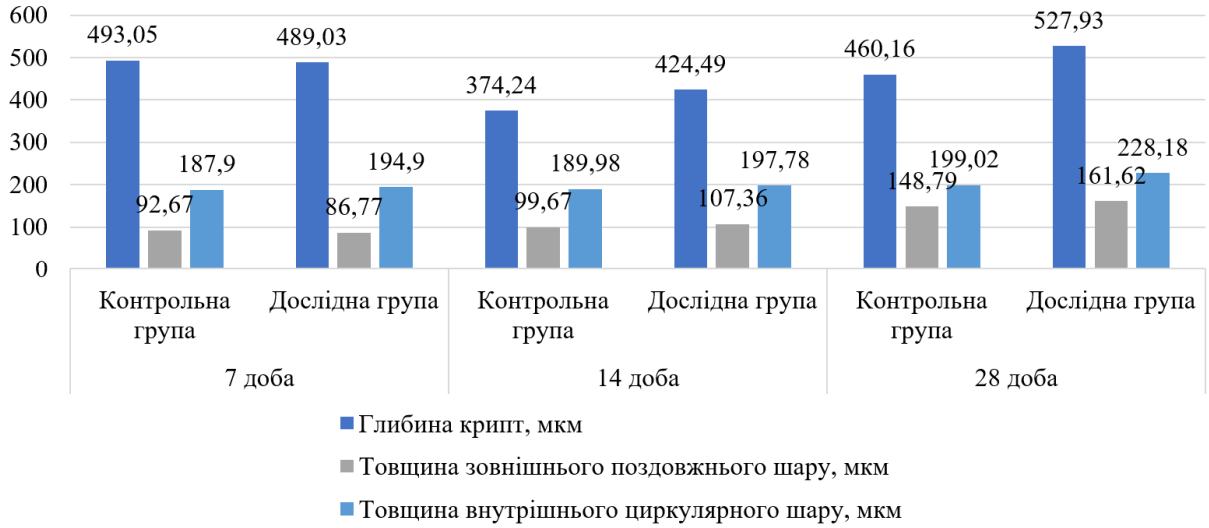


Рис. 8. Морфометричні показники окремих морфологічних структур ободової кишки поросят за згодовування кормової добавки “Глобіген джамп старт”

Пряма кишка поросят побудована із складчастої поверхні слизової оболонки, тонкого підслизового шару та м’язової оболонки. Одношаровий призматичний епітелій поверхні кишки покриває невеликі ділянки між заглибленнями крипт. Епітелій крипт характеризується наявністю значної кількості келихоподібних клітин (рис. 9). В донній частині крипт виявлялись мітози, кількість яких візуально була більшою у поросят дослідної групи, особливо на 28 добу. Власне пластинка слизової оболонки практично вся представлена криптами.

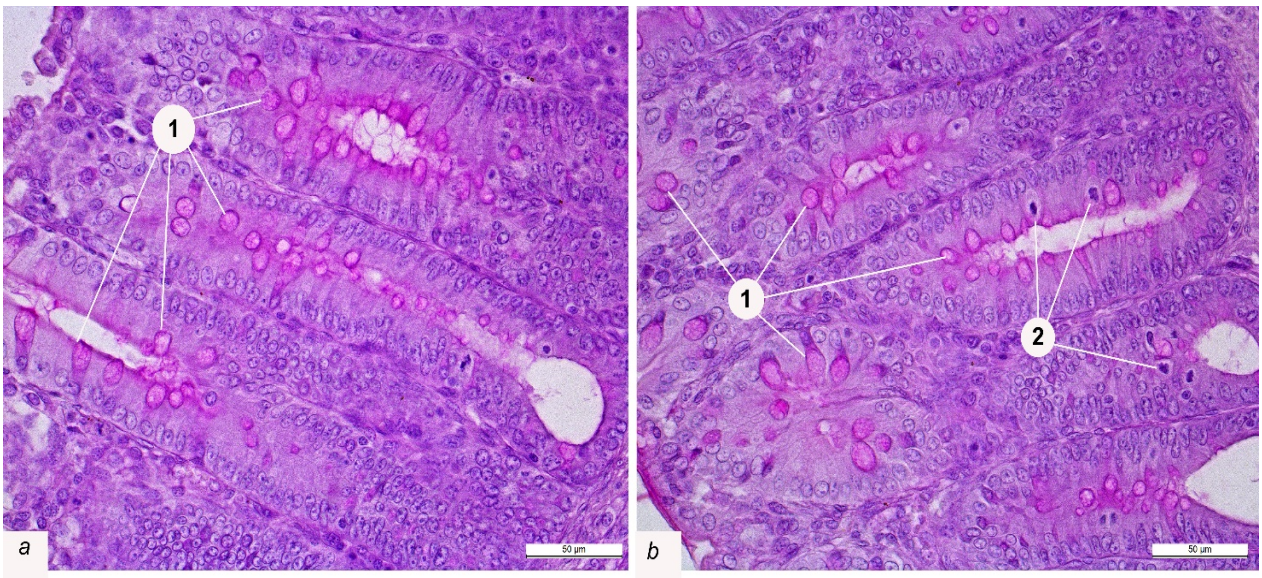


Рис. 9. Пряма кишка поросят на 28 добу: a – контрольна група, b – дослідна група: келихоподібні клітини (1), мітози (2). PAS-реакцію за Мак-Манусом

Морфометричне дослідження прямої кишки показало, що на 7 добу в поросят контрольної та дослідної груп товщина слизової оболонки дорівнювала 344,05 ± 4,15 мкм та 346,04 ± 3,25 мкм, тоді як на 14 добу відзначали її тенденційне збільшення на 2,3 % та достовірне (P < 0,05) на 7,7 % на 28 добу у поросят дослідної групи в порівнянні з цим показником у контролі. Також реєстрували тенденцію до потовщення м'язової оболонки прямої кишки у поросят контрольної групи, як на 14 так і 28 добу. Товщина зовнішнього поздовжнього шару м'язової пластинки була достовірно вищою на 7,3 % на 14 добу, та на 8,9 % на 28 добу. Також фіксували потовщення внутрішнього циркулярного шару у поросят дослідної групи відносно цього показника у контрольних тварин (рис. 10). Так, за середньостатистичним значенням товщина внутрішнього циркулярного шару м'язової оболонки поросят дослідної групи на 14 добу становила 201,47 ± 2,28 мкм проти 179,57 ± 5,18 мкм (P < 0,05) у контрольних порося. На 28 добу цей показник зріс на 10,7 % у дослідних поросят.

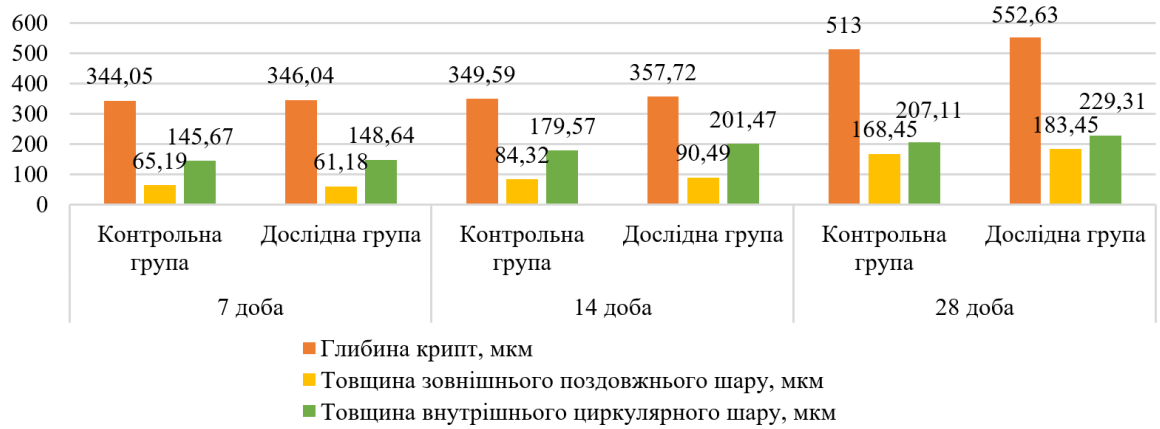


Рис. 10. Морфометричні показники окремих морфологічних структур прямої кишки поросят за згодовування кормової добавки "Глобіген джамп старт"

Кількість келихоподібних клітин у товстому відділі кишечника поросят дослідної та контрольної груп на 7 добу достовірно не вирізнялись між собою. Проте, вже на 14 добу щільність келихоподібних клітин у сліпій, ободовій та прямій кишці поросят дослідної групи на площі 0,45 мм^2 була достовірно вищою у порівнянні з цим показником у контрольних поросят на 37,9 %, 9,5 % та 3,6 %, відповідно. На 28 добу зберігалась подібна тенденція, яскраво це візуалізувалось у ободовій кишці поросят дослідної групи, де кількість келихоподібних клітин у 1,65 разів перевищувала цей показник у порівнянні з контролем (табл. 1).

Підрахунком кількості келихоподібних клітин на площі 0,45 мм^2 слизової оболонки прямої кишки поросят дослідної та контрольної групи встановлено, що на 7 добу не виявлено достовірної різниці між показниками. На 14 та 28 добу відбувалось тенденційне збільшення кількості келихоподібних клітин у поросят дослідної групи, відповідно на 3,6 % та 18,7 % у порівнянні з цим показником у контрольній групі поросят (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні показники середньої кількості келихоподібних клітин слизової оболонки товстого відділу кишечника поросят за застосування кормової добавки “Глобіген джамп старт”, n = 5, x ± SD

Кількість келихоподібних клітин	7 доба		14 доба		28 доба	
	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група
Сліпа кишка	121,0 ± 7,75	117,0 ± 8,35	77,4 ± 1,77	106,8 ± 7,7	74,0 ± 2,44	83,8 ± 5,5*
Ободова кишка	77,1 ± 2,8	79,2 ± 3,1	117,6 ± 3,89	128,8 ± 2,15*	84,4 ± 5,24	140,0 ± 5,83*
Пряма кишка	57,6 ± 1,69	58,4 ± 1,37	84,0 ± 5,17	87,0 ± 1,51	108,0 ± 3,17	128,2 ± 1,46*

Примітка: *P < 0,05 у порівнянні з контрольною групою

Світлооптично в криптах товстого відділу кишечника поросят контрольної та дослідної груп при фарбуванні діазометодом було виявлено ентерохромафінні клітини з великими ядрами та добре візуалізованими секреторними гранулами, які забарвлювались у яскраво оранжевий колір (рис. 11–13).

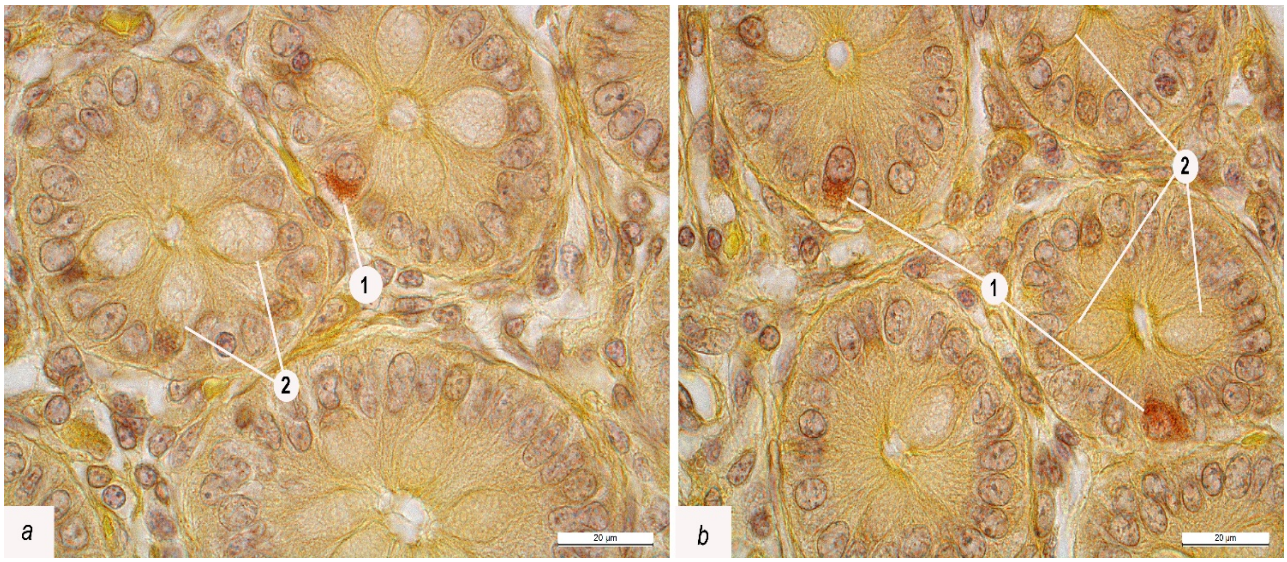


Рис. 11. Крипти сліпої кишки поросят на 14 добу досліду: *a* – контрольна група, *b* – дослідна група: ентерохромафінні клітини (1) з вираженими секреторними гранулами, келихоподібні клітини (2). Гематоксилін Майєра+діазо реакція

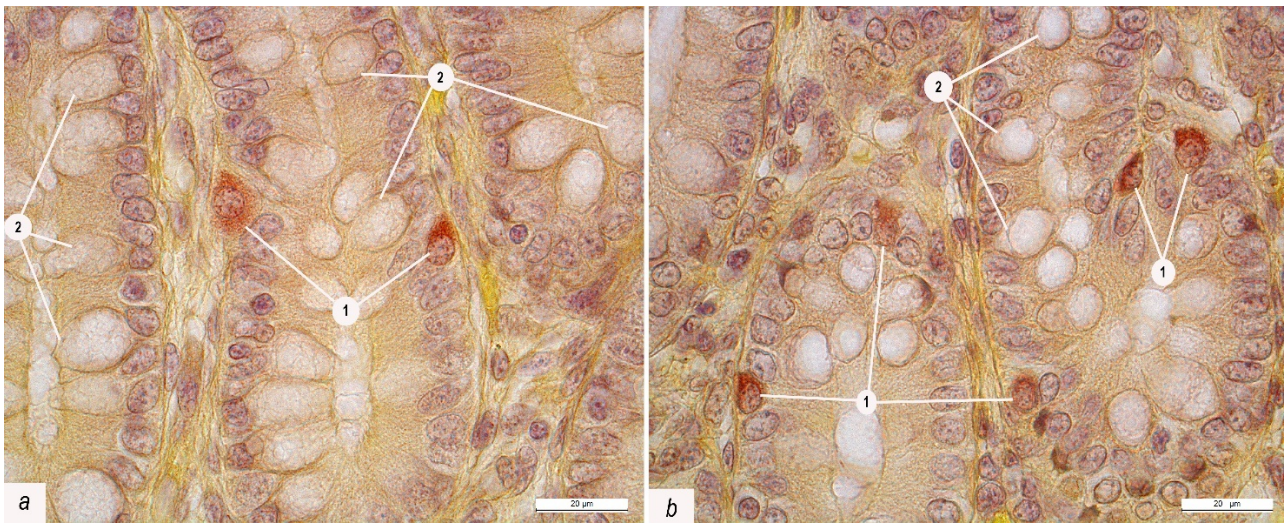


Рис. 12. Крипти ободової кишки поросят на 14 добу досліду: *a* – контрольна група, *b* – дослідна група: ентерохромафінні клітини (1) з вираженими секреторними гранулами, келихоподібні клітини (2). Гематоксилін Майєра+діазо реакція

При підрахунку кількості ентерохромафінних клітин у товстому кишечнику поросят встановлено, що найбільша їх кількість локалізувалась у прямій кишці, а найменша – у сліпій. На 7 добу в поросят дослідної і контрольної групи не виявлено достовірної різниці щодо середньої кількості ентерохромафінних клітин у сліпій кишці. Тоді, як 14 та 28 добу їх кількість, у порівнянні з показником контрольної групи поросят, достовірно зросла у 1,5 та 1,3 рази відповідно. Подібну тенденцію спостерігали і в ободовій кишці, де на 14 добу в поросят дослідної групи кількість ентерохромафінних клітин на 14,3 % була більшою, як у поросят контрольної групи та на 8,3 % на 28 добу (табл. 2). Застосування пребіотичної добавки "Глобіген джамп старт" поросятам дослідної групи сприяло збільшенню середньої кількості ентерохромафінних клітин у прямій кишці на 14 добу на 4,3 % та на 28 добу – на 17,9 % в порівнянні з цим показником у поросят контрольної групи.

Таблиця 2

Середня кількість ентерохромафінних клітин у товстому відділі кишечника поросят за застосування кормової добавки "Глобіген Джамп Старт" (на площі 0,45 мм^2 у 5 полях зору) (x ± SD, n = 5)

Доби	Сліпа кишка		Ободова кишка		Пряма кишка	
	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група
7 доба	1,6 ± 0,24	1,63 ± 0,48	1,80 ± 0,20	1,84 ± 0,36	4,40 ± 0,40	4,60 ± 0,26
14 доба	1,2 ± 0,21	1,81 ± 0,20*	1,40 ± 0,42	1,60 ± 0,41*	4,60 ± 0,32	4,80 ± 0,33
28 доба	1,4 ± 0,24	1,84 ± 0,37*	2,40 ± 0,30	2,60 ± 0,21	4,41 ± 0,23	5,20 ± 0,22*

Примітка: *P < 0,05 у порівнянні з контрольною групою

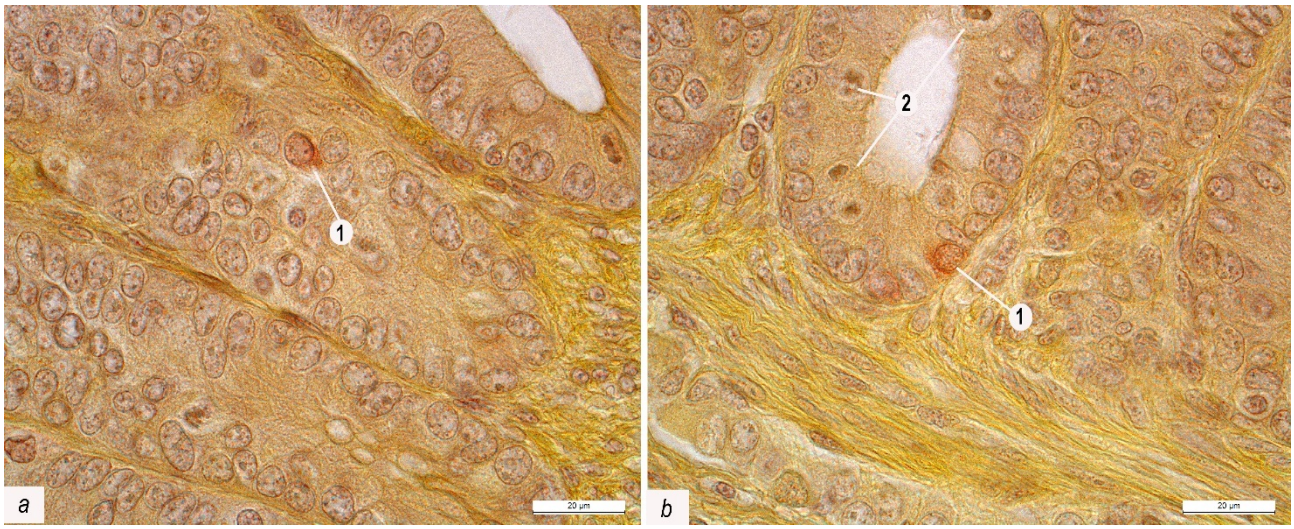


Рис. 13. Крипти прямої кишки поросят на 14 добу досліду: *a* – контрольна група, *b* – дослідна група: ентерохромафінні клітини (1) з вираженими секреторними гранулами, мітози (2). Гематоксилін Майєра+діазо реакція

Аналізуючи експериментальні дані, отримані в процесі вивчення товщини зовнішнього поздовжнього шару та товщини внутрішнього циркулярного шару м'язової оболонки товстого кишечника та кількості ентерохромафінних клітин у поросят контрольної та дослідної груп виявлено наступну закономірність: тварини з достовірним переважанням кількості ентерохромафінних клітин (дослідна група поросят) мали і достовірно вищі морфометричні показники м'язового шару та слизової оболонки, а також кількості келихоподібних клітин. На нашу думку, така гістоморфологічна закономірність пов'язана з безпосереднім впливом катехоламінів та БАР, які синтезуються ентерохромафінними клітинами. Провідну роль у збільшенні параметрів м'язового шару товстого відділу кишечника відіграє 5-гідрокситрептамін безпосередньо впливаючи на скорочення гладкої мускулатури, що призводить до відповідного фізіологічного розвитку м'язового шару всього ШКТ поросят дослідної групи. Це, в свою чергу, на пряму впливає на перистальтичні рухи, які генеруються у метасимпатичному відділі нервової системи, що призводить до покращення перемішування хімусу в порожнині кишкової трубки. Це, в свою чергу, відіграє важливу роль у забезпеченні максимально ефективного всмоктування води та поживних речовин. Збільшення гістометричних параметрів слизової оболонки товстого відділу кишечника найкраще простежувалось у поросят дослідної групи на 28 добу, що можна пояснити значним випередженням фізіологічного розвитку кишкової трубки, оскільки активність перистальтичних рухів, евакуація вмістимого, синтез вітамінів значно інтенсифікується за впливу серотоніну. Слід зазначити, що 5-гідрокситрептамін бере участь у багатьох інтегральних функціях організму: сон, циркадні ритми, пам'ять, умовно-рефлекторна діяльність, поведінка, сприйняття болю і, в тому числі, харчовій поведінці, що є ключовим у споживанні корму, а від-

повідно і в перетравленні та його засвоєнні. Безпосередньо серотонін бере участь у регуляції циркадних ритмів, перетворюючись в епіфізі в мелатонін (Wang et al., 2007; Camilleri, 2009; Gershon, 2013; Israelyan et al., 2019). У свою чергу, зниження кількості серотоніну призводить до розвитку стресу, що негативно впливає на адаптацію до технологічних прийомів, а саме: перехід на інший тип годівлі, перегрупування, зміну параметрів мікроклімату тощо, що призводить до зниження продуктивного потенціалу тварин.

Відомо, що для синтезу серотоніну необхідна незамінима амінокислота L-триптофан, головним джерелом якої є протеїн корму. Дана амінокислота виконує ряд життєво важливих біохімічних процесів, а її основним джерелом є корма тваринного походження, де вміст потрібного ізомеру є найбільшим (Jenkins et al., 2016). Проте, надмірне надходження протеїнів тваринного походження призводить до розвитку умовнопатогенної мікрофлори з відповідним утворенням у товстому відділі кишечника ряду токсичних сполук, зокрема індолу та скатолу. Тому, вкрай необхідно чітко дотримуватись норм раціону, а особливо контролювати вміст даної незамінної амінокислоти. Пребіотична кормова добавка “Глобіген джамп старт” може слугувати не тільки як імуномодулюючий засіб але і як корегуючий кормовий засіб стосовно регуляції вмісту L-триптофану, який у значній кількості міститься в овоальбуміні. До складу кормової добавки “Глобіген джамп старт” входять також дріжджі, які містять значну кількість БАР, серед яких велику частину займають полісахариди – манани та глюкани, що є полімерами клітинної стінки. Дані речовини відіграють важливу роль у стимулюванні імунних клітин кишкової стінки та є біологічними сорбентами різного роду токсинів, як ендогенного походження, так і екзогенного. Дані полісахаридні комплекси в поєднанні з IgY овоальбуміном чинять імуностимулюючий вплив, дезінтоксикаційний та може слугувати джерелом L-триптофану. Окрім цього треба врахувати, що збагачення овоальбуміну імуноглобулінами IgY сприяє зменшенню кількості популяцій різних видів клостридій, що в надмірній кількості розвиваються при застосуванні високопротеїнових типів годівлі. Адже відомо, що морфологія слизової оболонки частково залежить від взаємодії між мікрофлорою та раціоном, має значну метаболічну адаптацію, пов’язану з конкуруючими взаємовідношеннями між симбіотичною та антагоністичною мікрофлорою, яка розвивається на субстраті раціону (Cerutti & Rescigno, 2008).

Висновки

Вивчаючи вплив кормової добавки “Глобіген джамп старт” на окремі морфометричні параметри слизової оболонки товстого кишечника поросят встановлено достовірне збільшення кількості келихоподібних клітин, особливо на 14 та 28 добу та кількості ентерохромафінних клітин, які синтезували серотонін, що в свою чергу, впливало на його морфологію, а саме: потовщення слизової оболонки, зовнішнього поздовжнього і внутрішнього циркулярного шару м’язової оболонки, що сприяло інтенсивному скороченню гладкої мускулатури та ефективній реабсорбції води та нутрієнтів. Збільшення кількості ентерохромафінних клітин забезпечувало розвиток адаптаційно-пристосувальних реакцій у тварин до постійних технологічних стресів.

Перспективи подальших досліджень: проведення цитометричних досліджень ентерохромафінних клітин – визначення каріометричних показників, підрахунок кількості мітотичних фігур у слизовій оболонці тонкого і товстого відділу кишечника поросят за впливу пребіотичної добавки “Глобіген джамп старт”.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Adeola, O., & King, D. E. (2006). Developmental changes in morphometry of the small intestine and jejunal sucrase activity during the first nine weeks of postnatal growth in pigs. Journal of animal science, 84(1), 112–118. DOI: 10.2527/2006.841112x.

Ali, M. S., Lee, E. B., Hsu, W. H., Suk, K., Sayem, S. A. J., Ullah, H. M. A., Lee, S. -J., & Park, S. C. (2023). Probiotics and Postbiotics as an Alternative to Antibiotics: An Emphasis on Pigs. Pathogens, 12(7), 874. DOI: 10.3390/pathogens12070874.

Bezkorovainy, A. (2001). Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. The American journal of clinical nutrition, 73(2), 399–405. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.399s.

Camilleri, M. (2009). Serotonin in the gastrointestinal tract. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity, 16(1), 53–59. DOI: 10.1097/med.0b013e32831e9c8e.

Cerutti, A., & Rescigno, M. (2008). The biology of intestinal immunoglobulin A responses. Immunity, 28(6), 740–750. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.001.

Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (2002). Gastrointestinal effects of prebiotics. The British journal of nutrition, 87(2), 145–151. DOI: 10.1079/BJNBJN/2002530.

Gerritsen, R., Klaassen, G. J., Schuttert, G., Rouwers, S. M., Parmentier, H. K., & Molist, F. (2012). The effect of a mixture of dairy-based feed ingredients, vegetable fats, and yeast cell walls on performance and innate immunity of weaned piglets. Journal of animal science, 90(4), 269–271. DOI: 10.2527/jas.51742.

Gershon, M. D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity, 20(1), 14–21. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835bc703

Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. The Journal of nutrition, 125(6), 1401–1412. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.

Israelyan, N., Del Colle, A., Li, Z., Park, Y., Xing, A., Jacobsen, J. P. R., Luna, R. A., Jensen, D. D., Madra, M., Saurman, V., Rahim, R., Latorre, R., Law, K., Carson, W., Bunnett, N. W., Caron, M. G., & Margolis, K. G. (2019). Effects of Serotonin and Slow-Release 5-Hydroxytryptophan on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression. Gastroenterology, 157(2), 507–521. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.022.

Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients, 8(1), 56. DOI: 10.3390/nu8010056.

Kim, S., Cho, J., Keum, G. B., Kwak, J., Doo, H., Choi, Y., Kang, J., Kim, H., Chae, Y., Kim, E. S., Song, M., & Kim, H. B. (2024). Investigation of the impact of multi-strain probiotics containing *Saccharomyces cerevisiae* on porcine production. Journal of animal science and technology, 66(5), 876–890. DOI: 10.5187/jast.2024.e79.

Kogan, G., & Kocher, A. (2007). Role of yeast cell wall polysaccharides in pig nutrition and health protection. Livestock Science, 109(1-3), 161–165. DOI: 10.1016/j.livsci.2007.01.134.

Law, K., Johnston, L. J., Urriola, P. E., & Gomez, A. (2024). Maternal Programming of Nursery Pig Performance and Gut Microbiome through Live Yeast Supplementation. Animals : an open access journal from MDPI, 14(6), 910. DOI: 10.3390/ani14060910.

Liu, Y., Jia, X., Chang, J., Pan, X., Jiang, X., Che, L., Lin, Y., Zhuo, Y., Feng, B., Fang, Z., Li, J., Hua, L., Wang, J., Sun, M., Wu, D., & Xu, S. (2023). Yeast culture supplementation of sow diets regulates the immune performance of their weaned piglets under lipopolysaccharide stress. Journal of animal science, 101, 226. DOI: 10.1093/jas/skad226.

Mulisch, M., & Welsch, U. (2010). Romeis Mikroskopische Technik. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg.

Pearse A. G. E. (1960). Histochemistry: Theoretical and applied. London.

Prudius, T. Y., & Vishchur, O. I. (2022). Efficacy of "EnzActive mix" feed additive in piglet growing. The Animal Biology, 24(4), 27–31. DOI: 10.15407/animbiol24.04.027.

Prudyus, T. Y., Shchebentovska, O., Salyha, Y. T., & Vorobel, M. I. (2023). Morphological changes in the immune system organs of piglets fed with different feed additives. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 14(4), 687–694. DOI: 10.15421/022398.

Rezzani, R., Franco, C., Franceschetti, L., Gianò, M., & Favero, G. (2022). A Focus on Enterochromaffin Cells among the Enteroendocrine Cells: Localization, Morphology, and Role. International Journal of Molecular Sciences, 23(7), 3758. DOI: 10.3390/ijms23073758.

Rolfe, R. D. (2000). The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. The Journal of nutrition, 130(2), 396–402. DOI: 10.1093/jn/130.2.396S.

Sauer, N., Eklund, M., Roth, S., Rink, F., Jezierny, D., Bauer, E., & Mosenthin, R. (2012). Short-term effect of dietary yeast nucleotide supplementation on small intestinal enzyme activities, bacterial populations and metabolites and ileal nutrient digestibilities in newly weaned pigs. Journal of animal physiology and animal nutrition, 96(4), 700–708. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2011.01198.x.

Shen, Y. B., Piao, X. S., Kim, S. W., Wang, L., Liu, P., Yoon, I., & Zhen, Y. G. (2009). Effects of yeast culture supplementation on growth performance, intestinal health, and immune response of nursery pigs. Journal of animal science, 87(8), 2614–2624. DOI: 10.2527/jas.2008-1512.

Taşcà, C. (1976). Introducere in morfologia cantitativa cito-histologica. Bucuresti.

Tian, Z., Wang, X., Duan, Y., Zhao, Y., Zhang, W., Azad, M. A. K., Wang, Z., Blachier, F., & Kong, X. (2021). Dietary Supplementation With Bacillus subtilis Promotes Growth and Gut Health of Weaned Piglets. Frontiers in veterinary science, 7, 600772. DOI: 10.3389/fvets.2020.600772.

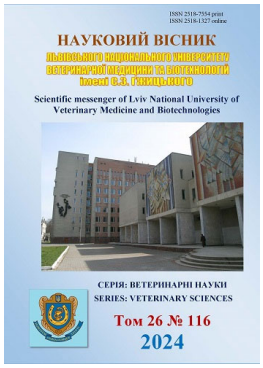
van Heugten, E., Funderburke, D. W., & Dorton, K. L. (2003). Growth performance, nutrient digestibility, and fecal microflora in weanling pigs fed live yeast. Journal of animal science, 81(4), 1004–1012. DOI: 10.2527/2003.8141004x.

Waititu, S. M., Heo, J. M., Patterson, R., & Nyachoti, C. M. (2015). Dose-response effects of in-feed antibiotics on growth performance and nutrient utilization in weaned pigs fed diets supplemented with yeast-based nucleotides. Animal nutrition, 1(3), 166–169. DOI: 10.1016/j.aninu.2015.08.007.

Waititu, S. M., Yin, F., Patterson, R., Yitbarek, A., Rodriguez-Lecompte, J. C., & Nyachoti, C. M. (2017). Dietary supplementation with a nucleotide-rich yeast extract modulates gut immune response and microflora in weaned pigs in response to a sanitary challenge. Animal : an international journal of animal bioscience, 11(12), 2156–2164. DOI: 10.1017/S1751731117001276.

Wang, S. H., Dong, L., Luo, J. Y., Gong, J., Li, L., Lu, X. L., & Han, S. P. (2007). Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome. World journal of gastroenterology, 13(45), 6041–6047. DOI: 10.3748/wjg.v13.45.6041.

Zhang, J. Y., Park, J. W., & Kim, I. H. (2019). Effect of supplementation with brewer's yeast hydrolysate on growth performance, nutrients digestibility, blood profiles and meat quality in growing to finishing pigs. Asian-Australasian journal of animal sciences, 32(10), 1565–1572. DOI: 10.5713/ajas.18.0837.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11628
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616-007.21:616.126.42:636.7

The efficacy of administration of the angiotensin-II receptor inhibitor in dogs at different stages of myxomatous mitral valve disease (MMVD)

R. M. Trofimiak✉, L. G. Slivinska

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 14.10.2024
Received in revised form 14.11.2024
Accepted 15.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-950-55-06
E-mail: fiosfiona@gmail.com

Trofimiak, R. M., & Slivinska, L. G. (2024). The efficacy of administration of the angiotensin-II receptor inhibitor in dogs at different stages of myxomatous mitral valve disease (MMVD). Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 191–199. doi: 10.32718/nvlvet11628

Progression of myxomatous mitral valve disease (MMVD) in dogs is accompanied by long-term activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and morphological changes in the bicuspid valve. As a result, an increase in the circulating blood volume, prolonged vasoconstriction, an increase in the mitral regurgitant volume can contribute to the development of secondary arterial hypertension in this animal species. Current therapeutic protocol for the treatment of dogs with MMVD and control of systemic arterial hypertension, according to the American College of Veterinary Medicine (ACVIM) consensus statement guidelines, includes diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers and RAAS inhibitors. The purpose of the study is to determine the effectiveness of the use of angiotensin-II receptor inhibitor (ARBs) in dogs at different stages of MMVD progression. The study was conducted in the conditions of the private veterinary hospital "Evrovet" and on the basis of the clinic of the Department of Internal Animal Diseases and Clinical Diagnostics of Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv. The object of investigation was 36 dogs with MMVD. Diagnosis was based on paramaters recommended by ACVIM. During the work, the animals were divided into three classes (class B1 – asymptomatic dogs, without evidence of cardiac remodeling, B2 – asymptomatic dogs, with evidence of cardiac remodeling and C – symptomatic dogs, with evidence of cardiac remodeling). According to the type of antihypertensive drugs there were created three experimental groups in each class: D1 group – enalapril was used, D2 – enalapril and spironolactone, D3 – telmisartan. The control group (K) consisted of healthy animals. According to the results of primary oscillometry, prehypertensive state was established in 73.3 % ($P < 0.001$) of dogs of class B1, 66.7 % ($P < 0.001$) of dogs of class B2 and 33.3 % ($P < 0.001$) of dogs of class C. The prevalence of moderate hypertension in dogs of class B2 is 33.3 % ($P < 0.001$), in dogs of class C – 41.7 % ($P < 0.001$). Severe hypertension was established in 25.0 % ($P < 0.001$) of dogs of class C. On the 7th day of treatment, animals of the experimental groups of all three classes showed a significant decrease in blood pressure. In particular, in class B1, groups D1, D2, D3, a decrease of 6.0 %, 6.7 %, 16.8 % was observed, respectively, in class B2 – by 9.7 %, 9.6 %, 13 %, and in class C – 7.7 %, 5.5 %, 13.5 %. However, the most pronounced decrease in the degree of arterial hypertension (by 35.8 % compared to the initial values) compared to the study groups of all classes was diagnosed on the 21st day of the study in group D3 class C, where telmisartan was used. According to the results of biochemical blood tests before the start of treatment, 8.3% (class C) of sick dogs had increased renal parameters: urea content 16.5 ± 1.43 mmol/L, creatinine 207.3 ± 30.99 μmol/L, inorganic phosphorus 3.6 ± 0.08 mmol/L, and according to the results of urine tests, proteinuria (0.6 ± 0.14 g/L). When using therapy for 21–42 days, the content of urea, creatinine and inorganic phosphorus decreased by 1.67 times, 1.44 and 1.50 times, respectively, compared to the initial values. It should be noted that during the period of use of antihypertensive drugs (1–42 days), we did not detect significant changes in the average level of sodium (B1 – 144.4 ± 0.81 mmol/L, B2 – 144.0 ± 1.59, C – 147.6 ± 1.35 mmol/L) and potassium (B1 – 4.3 ± 0.10 mmol/l, B2 – 4.4 ± 0.13, C – 4.7 ± 0.14 mmol/L) in the blood serum of experimental animals. Telmisartan is effective for treating dogs with MMVD because it lowers blood pressure, blocks angiotensin II receptors and improves hemodynamics, reducing the strain on the kidneys and myocardium.

Key words: *systemic arterial hypertension, dogs, chronic renal disease, telmisartan.*

Ефективність застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-II у собак за різних стадій міксоматозної дегенерації мітрального клапана (МДМК)

Р. М. Трофім'як✉, Л. Г. Слівінська

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Прогресування міксоматозної дегенерації мітрального клапану (МДМК) у собак супроводжується довготривалою активацією симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та морфологічними змінами двохстулкового клапану. Як результат, зростання об'єму циркулюючої крові, тривала вазоконстрикція, збільшення об'єму регургітаційного потоку можуть сприяти розвитку вторинної артеріальної гіпертензії у даного виду тварин. На сьогоднішній день протокол лікування собак із МДМК та контролю системної артеріальної гіпертензії, згідно рекомендацій, розроблених Американським коледжем ветеринарної внутрішньої медицини (ACVIM), включає діуретики, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібітори РААС. Мета роботи полягала у визначенні ефективності застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-II (іАГ-II) у собак на різних стадіях прогресування МДМК. Дослідження проводилось в умовах приватного ветеринарного госпіталю «Євровет» і на базі клініки кафедри внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького. Об'єктом дослідження були 36 собак хворих на МДМК. За результатами клінічного обстеження, тварин було розділено на три класи (клас В1 – без клінічних змін та ознак ремоделювання, В2 – без клінічних змін з ознаками ремоделювання та С – клінічні симптоми, ознаки ремоделювання) та відповідно до типу застосування антигіпертензивного засобу в кожному з них створено по три дослідні групи: група Д1 – еналаприл, Д2 – еналаприл та спіронолактон, Д3 – телмісартан. У контрольну групу увійшли 36 клінічно здорових тварин. За результатами первинної осциллометрії, прегіпертензивний стан встановлено у 73,3 % (P < 0,001) собак класу В1, 66,7 % (P < 0,001) класу В2 та 33,3 % (P < 0,001) класу С. Поширення помірної гіпертензії у класі В2 становить 33,3 % (P<0,001), у класі С – 41,7 % (P < 0,001). Важкий ступінь підвищення тиску встановили у 25,0 % (P < 0,001) собак класу С. На 7-у добу лікування тварин дослідних груп усіх трьох класів відмічаємо помітне зниження артеріального тиску. Зокрема, у класі В1 у групах Д1, Д2, Д3 встановлено зниження на 6,0 %, 6,7 %, 16,8 % відповідно, у класі В2 – на 9,7 %, 9,6 %, 13 % та у класі С – 7,7 %, 5,5 %, 13,5 %. Однак, найбільш виражене зниження ступеню артеріальної гіпертензії (на 35,8 % порівняно з початковими значеннями) у порівнянні з дослідними групами усіх класів діагностуємо на 21-у добу дослідження у групі Д3 класу С, де застосовували телмісартан. За результатами біохімічного дослідження крові до початку лікування у 8,3 % (клас С) хворих собак встановлено підвищення ниркових показників: вміст сечовини 16,5 ± 1,43 ммоль/л, креатиніну 207,3 ± 30,99 мкмоль/л, неорганічного фосфору 3,6 ± 0,08 ммоль/л, а за результатами дослідження сечі – протеїнурію (0,6 ± 0,14 г/л). При застосуванні терапії на 21–42 добу вміст сечовини, креатиніну та неорганічного фосфору знизився відповідно у 1,67 рази, 1,44 і 1,50 рази порівняно з початковими значеннями. Необхідно відмітити, що протягом періоду застосування антигіпертензивних засобів (1–42 доба) нами не встановлено суттєвих змін у середньому рівні натрію (В1 – 144,4 ± 0,81 ммоль/л, В2 – 144,0 ± 1,59, С – 147,6 ± 1,35 ммоль/л) і калію (В1 – 4,3 ± 0,10 ммоль/л, В2 – 4,4 ± 0,13, С –4,7 ± 0,14 ммоль/л) у сироватці крові дослідних тварин. Застосування телмісартану при лікуванні собак із МДМК є ефективним завдяки його здатності знижувати артеріальний тиск, блокувати рецептори ангіотензину II та покращувати гемодинаміку, зменшуючи навантаження на нирки та міокард.

Ключові слова: *системна артеріальна гіпертензія, собаки, хронічна хвороба нирок, телмісартан.*

Вступ

За даними авторів (Bagardi et al., 2022), міксоматозна дегенерація мітрального клапану займає провідне місце (близько 75%) у структурі захворювань серцево-судинної системи у собак. Встановлено (Coffman et al., 2021), що активація компенсаторних механізмів, зокрема симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, починається вже на ранніх доклінічних стадіях захворювання. Хронічна стимуляція РААС викликає зростання рівня альдостерону. Наслідком цього є гіпернатріємія, затримка рідини в організмі, підвищення активності перекисного окиснення, синтез прозапальних цитокінів, прогресування ендотеліальної дисфункції, фіброз та як результат – ремоделювання серцевого м'яза з наступним розвитком хронічної серцевої недостатності (Varholjak, 2016; Ames et al., 2017; Hezzell et al., 2017; Konta et al., 2018; Elliott et al., 2020; Coffman et al., 2021; Yun et al., 2023). Структурні зміни міокарда та порушення гемодинамічних умов сприяють розвитку вторинної артеріальної гіпертензії. Водночас, підвищений артеріальний тиск викликає додаткове навантаження на серце, погіршуючи функцію мітрального клапану і посилює симптоми МДМК. У собак поширеність системної артеріальної гіпертензії варіює в межах 1–10 % і вважається негативним предиктором у патогенезі даного захворювання (Caro-Vadillo et al., 2018; Acierno et al., 2018; Murdoch et al., 2024).

Згідно даних дослідження (Surachetpong et al., 2015), на стадії В1 не спостерігаються значні коливання артеріального тиску, однак подальше наростання мітральної регургітації (МР) при прогресування МДМК викликає безсимптомне підвищення даного параметру – прегіпертензивний стан (140–159 мм рт. ст). За помірної гіпертензії (160–179 мм рт. ст.) зростає ризик розвитку ушкоджень в так званих органах-мішенях (нирки-протеїнурія, зоровий аналізатор – ретинопатія, головний мозок – гіпертензивна енцефалопатія, міокард – гіпертрофія з наступною дилятацією (Caro-Vadillo et al., 2018; Acierno et al., 2018; Choi et al., 2022). Доведено (Choi et al., 2022), що персистуюча артеріальна гіпертензія важко піддається терапевтичному контролю і викликає незворотні зміни у внутрішніх органах, тому рання діагностика та ефективне лікування дозволяє знизити вірогідність появи вище зазначених ускладнень (Murdoch et al., 2024). Поряд із високим артеріальним тиском, у собак хворих на МДМК, також реєструють системне зниження тиску, що підтверджує необхідність постійного конт-

ролю даного критерію і його своєчасної корекції у разі відхилень (Acierno et al., 2018).

Згідно вказівок Американського коледжу ветеринарної медицини (ACVIM) (Acierno et al., 2018; Keene et al., 2019), терапевтичний протокол лікування собак із MMVD та контролю системної артеріальної гіпертензії включає діуретики, бета-блокатори, а також блокатори кальцієвих каналів та інгібітори РААС, особливо за умов розвитку супутньої хронічної хвороби нирок (кардіоренальний синдром). У випадках неефективності монотерапії – запропоновано застосовувати комбінацію препаратів різних фармакологічних груп (Acierno et al., 2018; Bagardi et al., 2022). Так, за результатами дослідження (Coffman et al., 2021), поєднане застосування спіронолактону (антагоніст рецепторів альдостерону, АРА), беназеприлу (інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента, іАПФ) та фуросеміду (петлевий діуретик) знижує ризик загибелі тварин та сприяє позитивній динаміці відновлення організму. За даними дослідження (Borgarelli et al., 2020), поєднання беназеприлу та спіронолактону виявилось неефективним у відтермінуванні початку появи симптомів на доклінічних стадіях (В1, В2), однак продемонструвало дієве блокування РААС, сповільнюючи процеси ремоделювання і прояву артеріальної гіпертензії. Застосування у терапевтичній схемі іАПФ (беназеприлу чи еналаприлу) та інгібітора рецепторів ангіотензину-ІІ (телмісартан) викликає зниження артеріального тиску, а також ступеню протеїнурії у собак за різних кардіоваскулярних розладів (Lourenço et al., 2020; Fowler et al., 2021). Важливим також є те, що зниження системної артеріальної гіпертензії у дослідній групі з телмісартаном настає швидше у порівнянні з групою, де використовується представник іАПФ – раміприл (Choi et al., 2022).

Недостатньо вивченим залишається питання впливу телмісартану на тварин із системною артеріальною гіпертензією за прогресування міксоматозної дегенерації мітрального клапану.

Мета дослідження

Мета нашої роботи полягала у визначенні ефективності застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-ІІ (іАГ-ІІ) у собак із прогресуванням МДМК.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі приватного ветеринарного госпіталю “Євровет” та клініки кафедри внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького. Матеріалом для роботи були 36 собак хворих на міксоматозну дегенерацію мітрального клапана. Діагноз встановлювали на основі критеріїв, рекомендованих Американським коледжем ветеринарної медицини (вага <20 кг, лівосторонній апікальній шум, потовщення та/або пролапс стулок МК в 2D-режимі, присутність МР методом кольорової доплерографії, FS >20 %, EF >40 %) (Keene et al., 2019). Згідно класифікації ACVIM, беручи до уваги клініко-функціональний статус кожної стадії розвитку МДМК, хворих тварин було розділено на три класи: клас В1 – без видимих клінічних симптомів та ознак ремоделювання міокарда, клас В2 – без видимих клінічних симптомів, є певні ознаки ремоделювання та С – наявні клінічні симптоми, ознаки ремоделювання, декомпенсація). З метою розробки схем застосування фармакологічних засобів, режиму моніторингу вибраних показників та проведення аналізу одержаних результатів у кожному класі було створено по три дослідні групи. Для порівняння отриманих даних була сформована контрольна група (К) із клінічно здорових тварин. Собакам першої дослідної групи (Д1) – застосовували еналаприл в дозі 0,25 мг/кг кожні 12 годин (іАПФ), другої дослідної (Д2) – комбінацію еналаприлу та спіронолактону – 0,25 мг/кг та 2 мг/кг кожні 12 годин відповідно (іАПФ+антагоніст альдостерону), а в третій дослідній (Д3) – телмісартан у дозуванні 1 мг/кг кожні 24 години (іАГ-ІІ).

Клас В1 включав 15 тварин (6 самців, 9 самок) віком від 7 до 14 (11,5 ± 0,68) років, серед порід були англійській кокер-спанієль, чіхуахуа, метис, йоркширський тер’єр, такса, мопс та пекінський собака. До класу В2 зараховано 9 тварин (6 самців, 3 самки), вік коливався від 7 до 14 (11,1 ± 1,22) років, породи – такса, пекінський собака, йоркширський тер’єр, мальтійська болонка, чіхуахуа, метис. Клас С включав 12 тварин (5 самців, 7 самок) віком 8–15 (11,6 ± 0,69) років, породи представлені йоркширським тер’єром, метисом, цвергшнауцером, пекінським собакою, таксою, бівер – йоркшир тер’єром та малим пуделем. У контрольній групі було 36 тварин (16 самців, 20 самок) різних порід, віком від 4 до 8 (5,5 ± 0,21) років.

Визначення системного артеріального тиску здійснювали осцилографічним методом за допомогою ветеринарного тонометра PetMap graphic II з манжетами розмірами 3,0–4,5. Вимірювання здійснювали в лежачому положенні на животі на правій грудній кінцівці, накладаючи манжету дорсально над медіанною артерією між ліктевим та зап’ясним суглобами (Acierno et al., 2018). Показник вираховували шляхом встановлення середнього арифметичного значення із серії п’яти послідовних вимірювань. Оцінку даного параметру виконували до та під час лікування (із 7-ї по 42-у добу, з інтервалом у 7 діб).

Біохімічне дослідження сироватки крові виконували на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Biochem SA, використовуючи реактиви фірм “Audit Diagnostic” “HTI”, “Cormay”. Забір крові проводили натще із підшкірної вени передпліччя на 7-у, 21-у та 42-у добу.

Визначення білка в сечі проводили за допомогою тест-смужок фірми Medi-Test Combi 10 Vet Penta-Phan (Macherey-Nagel, Німеччина). Останню занурювали у зразок свіжозібраної (до 2 годин) ранкової сечі і не пізніше 1 хв порівнювали забарвлення відповідного сектору з кольоровою шкалою на тубусі.

Усі математичні розрахунки здійснювали на персональному комп’ютері, математичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2010 за загальноприйнятими методами варіаційної статисти-

ки, з оцінкою середнього значення (M), його похибки (m). Вірогідність встановлювали за t-критерієм Стьюдента.

При проведенні дослідження були дотримані вимоги Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Європейська конвенція, 1986 року), Загальної декларації про гуманне поводження з тваринами (Універсальна Декларація, 2007), Закону України No 3447-IV " Про Захист тварин від жорстокого поводження" (чинна редакція від 06.11.2023).

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень по визначенню системного артеріального тиску хворих собак на МДМК до початку лікування та контрольної групи наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники системного артеріального тиску (мм рт.ст.) хворих собак до початку лікування та клінічно здорових

Клас (згідно ACVIM), контрольна група	Біометричний показник	Дослідна група тварин		
		Д1	Д2	Д3
B1	К-сть тварин у групі	n = 5	n = 5	n = 5
	Lim	135–140	140–153	150–157
	M ± m	138 ± 0,89***	147,4 ± 2,25***	153 ± 1,22***
B2	К-сть тварин у групі	n = 3	n = 3	n = 3
	Lim	155–159	151–164	155–160
	M ± m	157,3 ± 1,2***	159,3 ± 4,18***	157,3 ± 1,45***
C	К-сть тварин у групі	n = 4	n = 4	n = 4
	Lim	155–161	159–184	157–187
	M ± m	158,8 ± 1,31***	171,8 ± 6,80***	168,8 ± 6,49***
K		Контрольна група тварин		
	К-сть тварин у групі	n = 36		
	Lim	115–139		
	M ± m	128,4 ± 1,18		

Примітка: *** – P < 0.001, порівняно з контрольною групою

Так, згідно цих даних у класі B1 у 73,3 % (P < 0,001) собак виявили прегіпертензивний стан, у класі B2 – у 66,7 % (P < 0,001) прегіпертензивний стан, а у 33,3 % – помірна гіпертензія. Натомість у класі C прегіпертензивний стан діагностували у 33,3 % (P < 0,001), однак зростає кількість хворих собак із помірною гіпертензією – 41,7 % (P < 0,001), а у 25,0 % (P < 0,001) – реєструємо важкий ступінь підвищення тиску.

Наявність незначного зростання артеріального тиску на доклінічній стадії підтверджується рядом наукових досліджень (Surachetpong et al., 2015; Borgarelli et al., 2020; Yun et al., 2023), згідно результатів яких активація РААС відбувається на ранніх етапах захворювання.

Розвиток ж вторинної гіпертензії зумовлений хронічною активацією симпатичної нервової системи, тривалим впливом мінералокортикоїду альдостерону (РААС) на організм тварини, що викликає зміни у водно-електролітному обміні (іонів натрію, затримка рідини), вазоконстрикцію і як наслідок – зростання перед- і постнавантаження на міокард (Ames et al., 2017; Coffman et al., 2021; Pirintr et al., 2023).

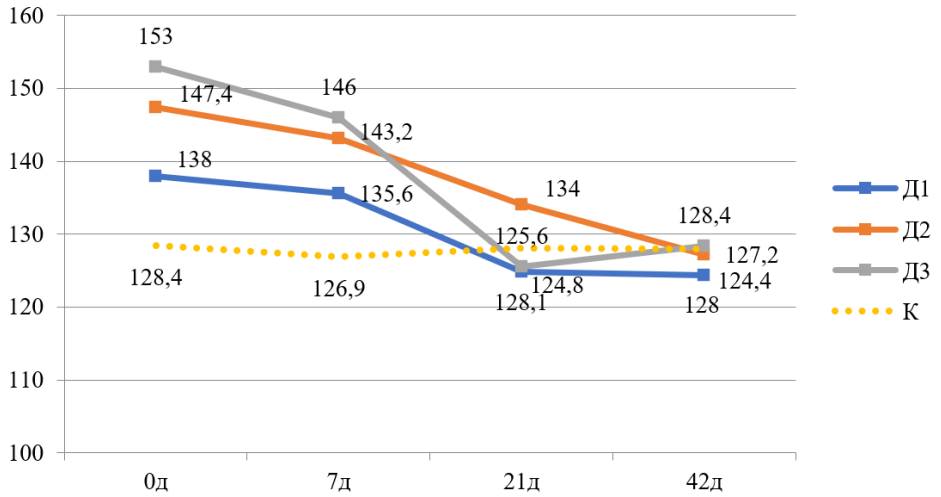


Рис. 1. Діаграма динаміки змін системного артеріального тиску (мм.рт.ст.) під час лікування собак класу B1

Із початком лікування у дослідних групах класу B1 (рис. 1) відмічаємо значне зниження артеріального тиску починаючи із 7-ї доби. Зокрема, у групі Д3 у період 7–21 доби зменшення артеріального тиску

відбулось на 13,3 %, а у групі Д1 та Д2 – на 7,8 % і 6,2 % відповідно. Перевага ефективності застосування телмісертану полягає у його фармакодинаміці, оскільки даний лікарський засіб блокує вплив ангіотензину II шляхом селективного зв'язування з його рецепторами (тип АТ1), пригнічує індуковане ним скорочення гладкої мускулатури, викликає вазодилятацію, а отже і зниження периферичного опору, посилення діурезу, натрійурезу та подальше зниження артеріального тиску (Caro-Vadillo et al., 2018).

Починаючи із 21-ї доби застосування антигіпертензивних засобів у собак класу В1, реєструємо період припинення подальшого зниження тиску (група Д1), незначне наростання тиску (група Д3), а також поступове спадання (група Д2).

Аналізуючи динаміку змін під час лікування у класі В2 (рис. 2), відмічаємо зниження системного артеріального тиску у собак, як і у класі В1, наприкінці першого тижня. У період з 7-ї по 21-у добу рівень зниження артеріального тиску в групах Д1 та Д2 складає 9,5 % та 9,4 % відповідно, що свідчить про збереження позитивної тенденції порівняно з групами класу В1, однак ці результати є нижчими, ніж у групі Д3, де зниження становить 12,5 %.

Не менш важливим є те, що, починаючи з 21-ї доби лікування тварин класу В2, у групі Д2 реєструємо й надалі поступове зниження тиску, тоді як у групах Д3 та Д1 – навпаки, зростання на 10,2 % та 5,1 % відповідно.

Ступінь зниження системного артеріального тиску, а також динаміка цих змін у класі С відображено на діаграмі (рис. 3).

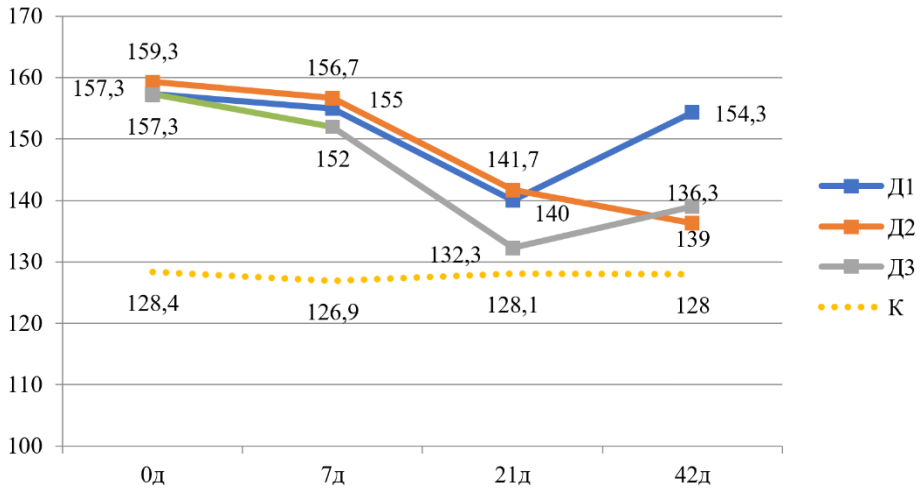


Рис. 2. Діаграма динаміки змін системного артеріального тиску (мм.рт.ст.) під час лікування собак класу В2

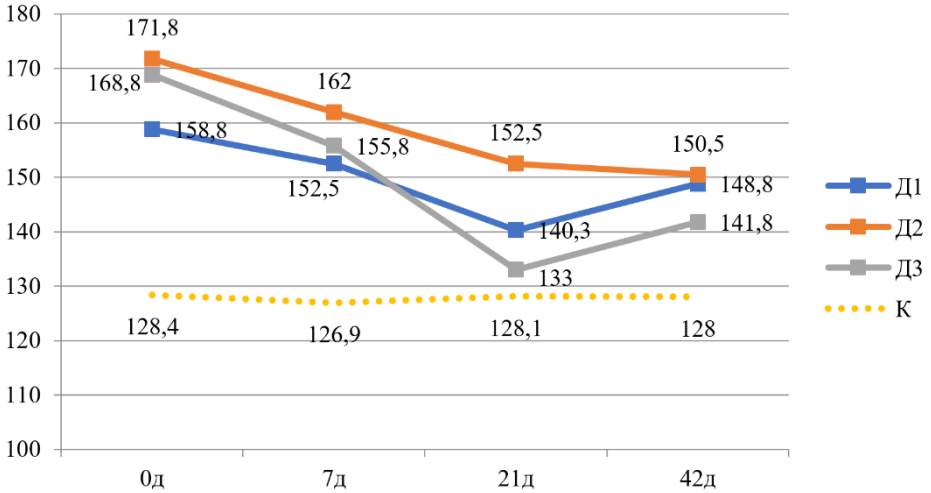


Рис. 3. Діаграма динаміки змін системного артеріального тиску (мм.рт.ст.) під час лікування собак класу С

Ступінь зниження артеріального тиску у собак класу С у період 7–21 доби є наближеним до значень груп класу В1 і становить Д1 – 7,7 %, Д2 – 5,5 %, Д3 – 13,5 % відповідно, що , на нашу думку, є наслідком прояву тривалої гіпертензії.

Щодо зворотного зростання показника артеріального тиску, то продовжуємо реєструвати його у групах Д1 та Д3 (6,1 % та 6,6 % відповідно). Беручи до уваги феномен повторного зростання системного артеріального тиску у собак всіх трьох класах після третього тижня терапії, можемо стверджувати про розвиток явища "прориву альдостерону". На сьогоднішній день процес є маловивченим, але, згідно результатів багатьох досліджень (Konta et al., 2018;

Borgarelli et al., 2020; Yun et al., 2023), поліетіологічним, де значна роль відводиться підвищенню концентрації реніну у відповідь на медикаментозне пригнічення РААС. З часом супресія РААС лікарськими засобами виходить з-під контролю і відновлюється вплив ангіотензину II із наступною стимуляцією вивільнення альдостерону з кори надниркових.

Порівняльну ефективність зниження тиску між дослідними групами класів В1, В2 та С можна представити у вигляді діаграми (рис. 4).

На 21-у добу дослідження встановлено найбільш виражене зниження артеріального тиску (на 35,8 % порівняно з початковими значеннями) у групі Д3 класу С. Це на 7,3 % вище у порівнянні з групою Д1 (18,5 %), де застосовували еналаприл. Ефективність застосування телмісартану ґрунтується на вибірковому пригніченні безпосередньо рецепторів ангіотензину II тип 1, тому і нівелюється значення якими шляхами ангіотензин II утворюється (за участі АПФ чи незалежними від нього). Однак, зворотнє зростання артеріального тиску можливе і при використанні селективного інгібітора рецепторів альдостерону II, що пояснюється сповільненим метаболізмом і кліренсом нейрогормонів (внаслідок зниження печінкової та ниркової перфузії) (Ames et al., 2017).

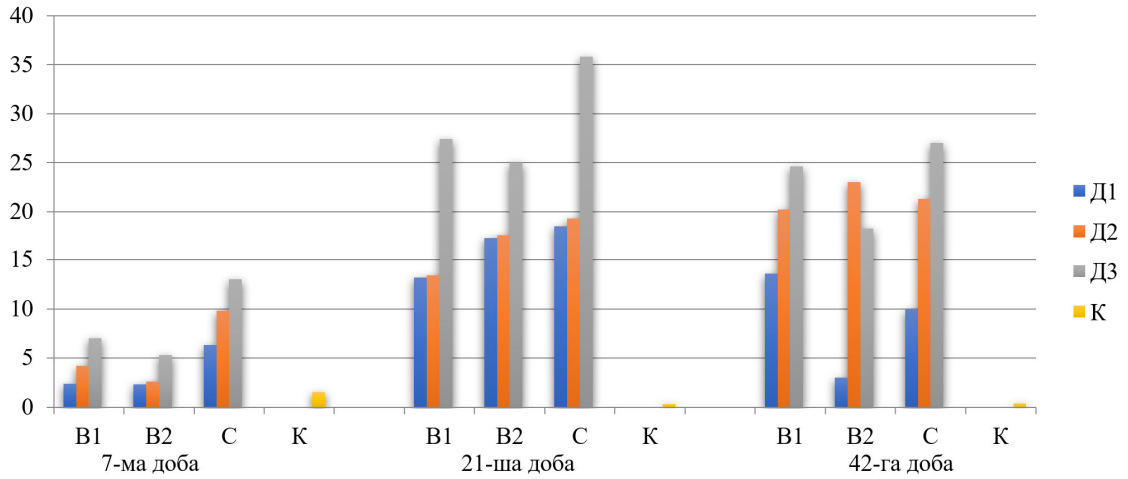


Рис. 4. Діаграма ступеня зниження артеріального тиску (у мм рт. ст) протягом дослідження між групами різних класів

Згідно результатів біохімічного дослідження крові хворих тварин класів В1 та В2 до початку лікування (табл. 2), середній вміст сечовини, креатиніну та неорганічного фосфору перебували у межах показників контрольної групи. Протягом періоду лікування середній вміст сечовини у дослідних групах класу В1 становив 5,0–6,9 ммоль/л, класу В2 – 4,5–6,3 ммоль/л порівняно з контрольною групою (4,5–7,5 ммоль/л). Вміст креатиніну у сироватці крові в класах В1 та В2 перебував у межах 74,1–82,5 мкмоль/л та 75,4–92,2 мкмоль/л відповідно, не перевищував показники клінічно здорових тварин (72,9–107,0 мкмоль/л). Щодо неорганічного фосфору, зміни середніх показників у класах В1 (1,3–1,4 ммоль/л), В2 (1,2–1,5 ммоль/л) протягом періоду лікування перебували у межах фізіологічних коливань (1,2–1,5 ммоль/л).

У 8,3 % хворих собак класу С на початку дослідження встановлено значне підвищення ниркових показників: вміст сечовини 16,5 ± 1,43 ммоль/л, креатиніну 207,3 ± 30,99 мкмоль/л, неорганічного фосфору 3,6 ± 0,08 ммоль/л, а за результатами дослідження сечі – протеїнурію (0,6 ± 0,14 г/л). Такі зміни параметрів ниркового профілю відповідають II стадії хронічної хвороби нирок (за системою IRIS) (Trofimiak & Slivins'ka, 2020). При застосуванні терапії протягом 21–42 доби вміст сечовини, креатиніну та неорганічного фосфору знизились відповідно у 1,67 рази, 1,44 і 1,50 рази порівняно з початковими значеннями, що дає підстави стверджувати про часткове відновлення фільтраційної функції нирок внаслідок зниження ступеню артеріальної гіпертензії.

До початку лікування середній рівень натрію і калію у собак дослідних груп усіх трьох класів змінювався в межах 141,1–155,0 ммоль/л і 4,3–4,9 ммоль/л відповідно, перебуваючи у діапазоні коливань показників клінічно здорових тварин – 140–157 ммоль/л та 3,5–5,6 ммоль/л. Протягом періоду застосування антигіпертензивних засобів (1–42 доба) нами не встановлено суттєвих змін у середньому рівні натрію (В1 – 144,4 ± 0,81 ммоль/л, В2 – 144,0 ± 1,59, С – 147,6 ± 1,35 ммоль/л) і калію (В1 – 4,3 ± 0,10 ммоль/л, В2 – 4,4 ± 0,13, С –4,7 ± 0,14 ммоль/л) у сироватці крові хворих собак (табл. 3). Що свідчить про відсутність значного впливу безпосередньо антигіпертензивних засобів на рівень іонів калію у сироватці крові і підтверджує негативний вплив дієт із низьким вмістом натрію пацієнтам із вторинною гіпертензією, побічно сприяючи посиленню активації РААС. Однак на сьогоднішній день рутинний моніторинг даних іонів залишається актуальним, адже, відповідно до механізмів дії РААС, розвиваються зміни функціонування натрій-калієвого насосу у ниркових канальцях (зростає реабсорбція натрію, посилюється екскреція калію із сечею). Отримані результати підтверджуються й результатами інших досліджень (Caro-Vadillo et al., 2018; Konta et al., 2018; Coffman et al., 2021; Bilgiç et al., 2023).

Таблиця 2

Біохімічні показники ниркового профілю сироватки крові хворих собак до початку лікування

Клас (згідно ACVIM), контрольна група	Біометричний показник	Дослідна група тварин								
		Дослід 1			Дослід 2			Дослід 3		
		Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л
B1	К-сть тварин у групі	n = 5			n = 5			n = 5		
	Lim	2,9–6,3	58,3–126,1	0,93–2,0	5,3–7,7	62,6–110,6	1,0–1,52	5,1–7,4	40,2–100,4	1,1–1,7
	M ± m	5,0 ± 0,56	83,3 ± 11,88	1,3 ± 0,18	6,6 ± 0,45	82,5 ± 7,99	1,2 ± 0,09	5,9 ± 0,41	77,0 ± 10,09	1,4 ± 0,1
B2	К-сть тварин у групі	n = 3			n = 3			n = 3		
	Lim	2,9–6,4	64,2–110,4	1,2–2,0	4,8–9,3	70,1–119,6	1,1–1,4	5,1–7,2	60,1–98,8	1,1–1,6
	M ± m	5,1 ± 1,11	93,8 ± 14,82	1,5 ± 0,26	6,4 ± 1,49	90,0 ± 15,08	1,3 ± 0,12	5,8 ± 0,71	79,7 ± 11,15	1,3 ± 0,13
C	К-сть тварин у групі	n = 4			n = 4			n = 4		
	Lim	4,4–8,6	130,4–149,1	1,3–1,6	11,4–19,4	170,3–268,3	1,5–3,7	3,4–15,2	100,3–186,3	1,3–3,8
	M ± m	6,6 ± 0,89	140,1 ± 3,82***	1,5 ± 0,06	15,2 ± 1,79***	219,6 ± 25,59***	2,2 ± 0,5	9,9 ± 3,04	144,3 ± 19,72**	2,5 ± 0,67
		Контрольна група тварин								
K	Біометричний показник	Сечовина, ммоль/л			Креатинін, мкмоль/л			Неорганічний фосфор, ммоль/л		
	К-сть тварин у групі	n = 36								
	Lim	3,0–11,0			47,0–102,6			1,1–1,8		
	M ± m	6,8 ± 0,36			74,9 ± 2,57			1,4 ± 0,03		

Примітка: ** – P < 0.01, *** – P < 0.001, порівняно з контрольною групою

Таблиця 3

Рівень натрію і калію у сироватці крові хворих собак до початку лікування

Клас (згідно ACVIM), контрольна група	Біометричний показник	Дослідна група тварин					
		Дослід 1		Дослід 2		Дослід 3	
		Na, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л	K, ммоль/л
B1	К-сть тварин у групі	n = 5		n = 5		n = 5	
	Lim	145,4–156,2	3,8–5,6	3,7–5,3	142,4–154,3	3,8–5,3	140,4–156,3
	M ± m	151,0 ± 2,06	4,5 ± 0,31	149,1 ± 2,21	4,5 ± 0,27	147,6 ± 2,64	4,6 ± 0,3
B2	К-сть тварин у групі	n = 3		n = 3		n = 3	
	Lim	147,2–148,3	4,4–5,2	141,7–152,3	3,6–4,9	138,4–145,3	4,3–5,2
	M ± m	148 ± 0,37	4,8 ± 0,25	145,6 ± 3,65	4,3 ± 0,39	141,1 ± 2,13	4,8 ± 0,27
C	К-сть тварин у групі	n = 4		n = 4		n = 4	
	Lim	140,8–157,9	4,6–5,2	135,5–157,3	4,2–5,9	152,1–157,6	4,3–5,3
	M ± m	153,1 ± 4,1	4,9 ± 0,13**	147,1 ± 4,54	4,9 ± 0,36	155,0 ± 1,35***	4,6 ± 0,23
		Контрольна група тварин					
K	Біометричний показник	Na, ммоль/л			K, ммоль/л		
	К-сть тварин у групі	n = 36					
	Lim	140,0–157,0			3,5–5,6		
	M ± m	147,4 ± 0,85			4,4 ± 0,09		

Примітка: ** – P < 0.01, *** – P < 0.001, порівняно з контрольною групою

Паралельно із покращенням ниркових параметрів діагностуємо зниження вмісту білка у сечі хворих собак класу С в середньому із 0,6 ± 0,14 г/л до 0,1 ± 0,05 г/л. Даний результат є наслідком стабілізації системного артеріального тиску та покращенням ниркового кровообігу на фоні застосування телмісертану (Lourenço et al., 2020; Fowler et al., 2021). Моніторинг роботи нирок є ключовим фактором у терапії собак з МДМК та вторинною гіпертензією через ряд причин: по-перше, прогресування хронічної хвороби нирок у таких пацієнтів відбувається швидше, а по-друге, довготривале використання інгібування РААС, у свою чергу, призводить до погіршення кровообігу у даному органі (Yun et al., 2023).

Висновки

Застосування телмісертану у собак з МДМК (Д3) ефективніше знижує систолічний артеріальний тиск порівняно з інгібіторами АПФ (Д1) та їх комбінацією з блокатором рецепторів альдостерону (Д2), не викликає суттєвих змін сироваткового рівня натрію та калію.

За клінічної стадії МДМК (клас С) собак застосування телмісартану сприяло відновленню фільтраційної функції нирок, що підтверджується зниженням вмісту сечовини, креатиніну, неорганічного фосфору у сироватці крові та білку у сечі.

Застосування телмісартану є безпечним і ефективним з метою контролю і корекції системного артеріального тиску у собак, які хворіють на міксоматозну дегенерацію мітрального клапану.

Перспективи подальших досліджень. Беручи до уваги наявність явища прориву альдостерону на всіх стадіях МДМК, виникає необхідність у продовженні досліджень по вивченню ефективності застосування комбінації селективного блокатора рецепторів ангіотензину II з іншими антигіпертензивними засобами (інгібітора рецепторів альдостерону, блокаторів кальцієвих каналів) у собак із системною гіпертензією за прогресування МДМК.

Відомості про конфлікт інтересів

У ході проведення дослідження не виникало жодних конфліктів інтересів.

References

Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 32(6), 1803–1822. DOI: 10.1111/jvim.15331.

Ames, M. K., Atkins, C. E., Eriksson, A., & Hess, A. M. (2017). Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. Journal of veterinary cardiology, 19(3), 218–227. DOI: 10.1016/j.jvc.2017.03.001.

Bagardi, M., Zamboni, V., Locatelli, C., Galizzi, A., Ghilardi, S., & Brambilla, P.G. (2022). Management of Chronic Congestive Heart Failure caused by Myxomatous Mitral Valve Disease in bogs: a narrative review from 1970 to 2020. Journal Animals (Basel), 12(2), 209. DOI: 10.3390/ani12020209.

Bilgiç, B., Tarhan, D., Ekiz, B., Ercan, A. M., & Or, M. E. (2023). The effect of pimobendan and enalapril use on blood serum trace element levels in dogs with myxomatous mitral valve disease. Journal of Trace Elements and Minerals, 4, 1–8. DOI: 10.1016/j.jtemin.2023.100065.

Borgarelli, M., Ferasin, L., Lamb, K., Bussador, C., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Migliorini, F., Poggi, M., Santilli, R. A., Guillot. E., Garelli-Paar, C., Corneliani, R. T., Farina, F., Zani, A., Dirven, M., Smets, P., Guglielmin, C., Oliveira, P., Marcello, M. D., Porciello, F., Crosara, S., Ciaramella, P., Piantedosi, D., Smith, S., Vannini, S., Dall'Aglio, E., Savarino, P., Quintavalla, C., Patteson, M., Silva, J., Locatelli, C., & Toaldo, M. B. (2020). Delay of appearance of symptoms of canine Degenerative Mitral Valve Disease treated with spironolactone and benazepril: the DELAY Study. Journal of veterinary cardiology, 27, 34–53. DOI: 10.1016/j.jvc.2019.12.002.

Caro-Vadillo, A., Daza-Gonzбlez, M. A., Gonzalez-Alonso-Alegre, E., Gomez, J. (2018). Effect of a combination of telmisartan and amlodipine in hypertensive dogs. Vet Rec Case Rep Published Online First. Journal Vetrecord case reports, 6(2), 1–6. DOI: 10.1136/vetreccr-2017-000471.

Choi, H.-I., Kim, J., Shin, I.-S., & Kim, H.-J. (2022). Comparative Efficacy of Antihypertensive Drugs in Dogs: A Systematic Review. Journal Topics in companion internal medicine, 50, 1–6. DOI: 10.1016/j.tcam.2022.100674.

Coffman, M., Guillot, E., Blondel, T., Garelli-Paar, C., Feng, S., Heartsill, S., & Atkins, C. E. (2021). Clinical efficacy of a benazepril and spironolactone combination in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease: The Benazepril spironolactone Study (BESST). Journal of Veterinary Internal Medicine, 35(4), 1673–1687. DOI: 10.1111/jvim.16155.

Elliott, J., Syme, H. M., & Jepson, R. E. (2020). Hypertension in the dog and cat. Springer Switzerland. DOI: 10.1007/978-3-030-33020-0.

Fowler, B. L., Stefanovski, D., Hess, R. S., & McGonigle, K. (2021). Effect of telmisartan, angiotensin-converting enzyme inhibition, or both, on proteinuria and blood pressure in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 35(3), 1231–1237. DOI: 10.1111/jvim.16102.

Hezzell, M. J., Boswood, A., López-Alvarez, J., Lötter, N., & Elliott, J. (2017). Treatment of dogs with compensated myxomatous mitral valve disease with spironolactoneda pilot study. Journal of veterinary cardiology, 19(4), 325–338. DOI: 10.1016/j.jvc.2017.06.001.

Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 33(3), 1127–1140. DOI: 10.1111/jvim.15488.

Konta, M., Nagakawa, M., Sakatani, A., Akabane, R., Miyagaw, Y., & Takemura, N. (2018). Evaluation of the inhibitory effects of telmisartan on drug-induced reninangiotensin-aldosterone system activation in normal dogs. Journal of veterinary cardiology, 20(5), 376–383. DOI: 10.1016/j.jvc.2018.07.009.

Lourenço, B. N., Coleman, A. E., Brown, S. A., Schmiedt, C. W., Parkanzky, M. C., & Creevy, K. E. (2020). Efficacy of telmisartan for the treatment of persistent renal proteinuria in dogs: A double-masked, randomized clinical trial. Journal of Veterinary Internal Medicine, 34(6), 2478–2496. DOI: 10.1111/jvim.15958.

Murdoch, J. E., Lourenço, B. E., Berghaus, R. D., Ames, M. K., Hammond, H. K., & Coleman, A. E. (2024). Characterization of the circulating markers of the reninangiotensin-aldosterone system in telmisartan- or enalapriltreated dogs with proteinuric chronic kidney disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 38(5), 2535–2547. DOI: 10.1111/jvim.17186.

Pirintr, P., Saengklub, N., Boonpala, P., Hamlin, R. L., & Kijtawornrat, A. (2023). Impact of a combination of pimobendan, furosemide, and enalapril on heart rate variability in naturally occurring, symptomatic, myxomatous mitral valve degeneration dogs. Journal BMC

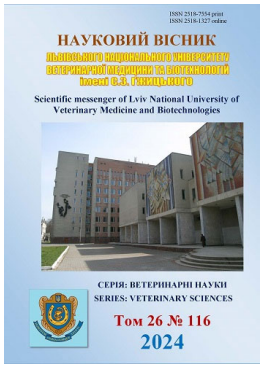
veterinary research, 19(1), 201. DOI: 10.1186/s12917-023-03770-6.

Surachetpong, S. D., Pradit, K., Chongsawat, P., Titada, S., & Suwantarat, S. (2015). Comparison of systolic blood pressure between normal and asymptomatic degenerative Mitral Valve Diseased in small breed dogs. The Thai Journal of Veterinary Medicine, 45(3), 315–321. DOI: 10.56808/2985-1130.2654.

Trofimiak, R. M., & Slivins'ka, L. G. (2020). Pokaznyky gemopoezu ta biohimichnogo profilju krovi sobak za hronichnoi' sercevoi' nedostatnosti. Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny, 1, 63–71. URL: https://nvvm.btsau.edu.ua/sites/default/files/visnyky/vet/trofimyak_1_2020.pdf (in Ukrainian).

Varholjak, I. S. (2016). Zastosuvannja likars'kyh preparativ pry patologijah sercja i sudyn u sobak ta kishok. Naukovyj visnyk L'vivs'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij imeni S. Z. G'zhyc'kogo. Serija: Veterynarni nauky, 18(3(71), 261– 265. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/974/974 (in Ukrainian).

Yun, H., Koo, Y., Yun, T., Chae, Y., Lee, D., Cha, S., Kim, J., Kim, H., Yang, M. P., Kang, B. T. (2023). Evaluation of progression of chronic kidney disease in dogs with myxomatous mitral valve disease. Journal Frontiers in Veterinary science, 24(10), 1–8. DOI: 10.3389/fvets.2023.1200653.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11629
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 616:615.251.9:636.7

Acute toxicity study of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for dogs based on celecoxib

M. L. Kondratyuk[1]✉, V. M. Hunchak[1], R. M. Sachuk[2]

[1]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[2]*Rivne State University for the Humanities, Rivne, Ukraine*

Article info

Received 16.10.2024
Received in revised form 18.11.2024
Accepted 19.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-0697-609-05-95
E-mail: cztvet@ukr.net

Rivne State University for the Humanities, Plastova Str., 29-a, Rivne, 33028, Ukraine.

Kondratyuk, M. L., Hunchak, V. M., & Sachuk, R. M. (2024). Acute toxicity study of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for dogs based on celecoxib. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 200–205. doi: 10.32718/nvlvet11629

The article presents the results of the study of acute toxicity of the veterinary drug "Celecoxib" with the active substance celecoxib on white rats. The drug "Celecoxib" is a solution for injection. 1 ml of the drug contains celecoxib – 100 mg and the excipient – pyralidone-2. The veterinary drug is prescribed to dogs to reduce inflammation and pain in inflammatory and pain syndromes of various origins, such as acute and chronic diseases of the musculoskeletal system (fractures, injuries, sprains of ligaments and tendons, osteoarthritis, chronic degenerative joint diseases), as well as as an analgesic and anti-inflammatory drug in complex therapy. According to the results of determining the acute toxicity parameters of the drug "Celecixib" (solution for injection), in the case of a single intragastric administration, the LD_{50} for male rats is 7837.85 ± 686.05 mg/kg of body weight, which allows us to attribute it to class V – practically non-toxic substances (LD_{50} 5001–15000 mg/kg), and to class IV – low-hazard substances (LD_{50} > 5000 mg/kg) in terms of toxicity. According to the results of determining the acute toxicity parameters of the drug "Celecoxib" (solution for injection), in the case of a single subcutaneous injection, the LD_{50} for female rats is 40903.49 ± 6259.52 mg/kg body weight, and for male mice – 35448.61 ± 5618.78 mg/kg body weight, which allows us to classify the drug as class VI – relatively harmless substances ($LD_{50Subcut}$ >4500 mg/kg body weight). Further studies will be the next stage of pre-registration tests aimed at studying the toxicity of the drug "Celecoxib". It will be important to assess the long-term effect of celecoxib on the body of dogs with prolonged use. This will allow us to understand whether the metabolites of the drug accumulate in organs and tissues and how they affect the liver, kidneys and other systems. These studies are mandatory materials in the section "Safety and Residue Studies" of the dossier for this medicinal product.

Key words: *"Celecixib", rats, subacute toxicity, dose, lethality, toxicity.*

Дослідження гострої токсичності нестероїдного протизапального засобу для собак на основі целекоксибу

М. Л. Кондратюк[1]✉, В. М. Гунчак[1], Р. М. Сачук[2]

[1]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[2]*Рівненський державний гуманітарний університет, м. Рівне, Україна*

У статті наведено результати вивчення гострої токсичності ветеринарного препарату "Целексиб"з діючою речовиною целекоксиб на білих щурах. Препарат "Целексиб" – розчин для інєкцій. 1 мл препарату містить целекоксиб – 100 мг та допоміжну речовину – піралідон-2. Ветеринарний лікарський препарат призначають собакам для зменшення запалення та болю при запальних і больових синдромах різного походження, таких як гострі та хронічні захворювання опорно-рухового апарату (переломи, травми, розтягнення зв'язок і сухожилків, остеоартрити, хронічні дегенеративні захворювання суглобів), а також в якості анальгезуючо-

го і протизапального лікарського засобу у комплексній терапії. За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій), у разі одноразового внутрішньошлункового введення, LD50 для щурів-самців складає 7837,85 ± 686,05 мг/кг маси тіла, що дозволяє за токсичністю віднести його до V класу – практично не токсичних речовин (LD_{50} 5001–15000 мг/кг), а за ступенем небезпечності – до IV класу малонебезпечних речовин (LD_{50} > 5000 мг/кг). За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій), у разі одноразового підшкірного введення LD_{50} для щурів-самок, складає 40903,49 ± 6259,52 мг/кг маси тіла, а для мишей-самців – 35448,61 ± 5618,78 мг/кг маси тіла, що дозволяє віднести препарат до VI класу – відносно нешкідливих речовин ($LD_{50Subcut}$ >4500 мг/кг маси тіла). Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань, спрямованих на вивчення токсичності препарату "Целексиб". Важливо буде оцінити довгостроковий вплив целекоксибу на організм собак при тривалому застосуванні. Це дозволить зрозуміти, чи накопичуються метаболіти препарату в органах і тканинах та як вони впливають на печінку, нирки та інші системи. Дані дослідження є обов'язковими матеріалами розділу «Дослідження щодо безпеки і залишків» досьє на даний лікарський засіб.

Ключові слова: *"Целексиб", щури, підгостра токсичність, доза, летальність, токсичність.*

Вступ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) відіграють важливу роль у ветеринарній медицині завдяки своїй здатності знижувати запалення, біль і гарячку. Целекоксиб, селективний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), широко використовується в медицині людини, однак його застосування у ветеринарії, зокрема для собак, потребує детального вивчення безпеки. Попри високу ефективність, НПЗЗ мають потенціал викликати побічні ефекти, особливо при перевищенні рекомендованих доз або в разі тривалого використання (Anderson et al., 1996; Penning et al., 1997; Sachuk et al., 2024).

Основними показання для застосування коксибів у собак є остеоартрит: зменшення болю і покращення рухливості суглобів; післяопераційний біль: зниження болю після ортопедичних і хірургічних втручань; травми м'яких тканин і м'язів: лікування запалень і болю (Kondratyuk, 2024).

Перевагами є менший ризик побічних ефектів на шлунково-кишковий тракт, ніж у традиційних НПЗЗ. Селективність до ЦОГ-2, що забезпечує цільовий вплив на запалення, зберігаючи нормальну функцію ЦОГ-1 (захист слизової шлунка) (Kim et al., 2022; Bąk & Krupa, 2023).

Зручність застосування через різноманітні лікарські форми, такі як таблетки або ін'єкції.

Щодо обмежень, то є необхідність суворого дотримання дозування через ризик токсичності, при перевищенні дози. Протипоказані для собак із захворюваннями печінки, нирок або серця. Є також потенційна небезпека при тривалому використанні без регулярного ветеринарного контролю (Kim et al., 2014).

У цілому, коксиби є важливими препаратами у ветеринарній практиці, однак їх використання має бути строго регламентованим і контролюватися ветеринаром для запобігання ускладненням.

Дослідження гострої токсичності целекоксибу для собак є важливим етапом у розробці безпечних лікарських засобів. Метою цього дослідження є оцінка межі токсичності препарату, аналіз його впливу на життєво важливі органи та системи організму, а також визначення допустимих доз для ветеринарного застосування. Отримані результати сприятимуть розвитку більш безпечних і ефективних протоколів лікування собак із запальними захворюваннями (Kotsiumbas et al., 2006; Sachuk et al., 2023).

Отже, метою досліджень було надати токсикологічну (доклінічну) оцінку ветеринарного лікарського засобу "Целексиб" шляхом визначення його гострої токсичності на лабораторних тваринах.

Мета дослідження

Мета роботи – проведення токсикологічної оцінки ветеринарного препарату "Целексиб", виробництва ТОВ "ДЕВІЕ" (смт. Літин, Україна), за умов гострого токсикологічного експерименту, на моделі білих щурів.

Матеріал і методи досліджень

Доклінічне вивчення ветеринарного препарату на основі целекоксибу, з широким спектором протизапальної та аналгетичної дії для тварин, проведене на базі лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ "ДЕВІЕ". Препарат призначають собакам для зменшення запалення та болю при запальних і больових синдромах різного походження, таких як гострі та хронічні захворювання опорно-рухового апарату (переломи, травми, розтягнення зв'язок і сухожилків, остеоартрити, хронічні дегенеративні захворювання суглобів), а також в якості анальгезуючого і протизапального лікарського засобу у комплексній терапії. 1 мл препарату містить целекоксиб – 100 мг та допоміжну речовину – піралідон-2.

Фармакологічні дослідження проведені з дотриманням етичних норм, включаючи використання контрольних груп і статистично обґрунтованих методів для отримання достовірних результатів (Kotsiumbas et al., 2006; Kushnir et al., 2021; Vasylyev et al., 2021; Karpenko et al., 2022; Lavryshyn et al., 2023).

Дослідження проведено у віварії ТОВ "ДЕВІЕ". Приміщення загальною площею 50 м^2, де під контролем спеціалістів ТОВ "ДЕВІЕ" здійснюється утримання відносно невеликої кількості тварин з науковою метою. Годівля лабораторних тварин здійснюється відповідно до їхнього виду, фізіологічного стану та потреб, забезпечуючи збалансований раціон з гранульованого корму, з оптимальним вмістом білків, жирів, вуглеводів, вітамінів і мінералів. Корми зберігаються в умовах, які запобігають їхньому псуванню. Лабораторні тварини містилися в звичайних клітках (8 кліток) з площею підлоги 40×60 см, тобто з достатньою площею для вільного пересування. На двох клітках розміром 20×40 см, де площа для пересування була зменшена в 3 рази. Віварій оснащений ізольова-

ним приміщенням для проведення різних етапів досліджень і має систему контролю за здоров'ям тварин.

Експеримент було проведено на 64 самцях нелінійних білих щурів (3–4)-місячного віку і масою (210–220) г, що утримувались за оптимальних умов віварію: температура у приміщенні складала (18 ± 2) °С, відносна вологість повітря (60–70) %, цикл освітлення день–ніч, упродовж експерименту, складав (10–14) год, а також було забезпечено 10-ти разову зміну об'єму повітря в кімнаті віварію за годину.

Для годівлі щурів використовували повнораціонний комбікорм для гризунів. Тварини мали вільний доступ до води та корму.

Перед початком досліджень кожну тварину зважували. Дози, що вводили, розраховували індивідуально, відповідно до маси кожного щура, при цьому об'єм препарату, що вводили внутрішньошлунково за один раз, не перевищував 2,5 см^3. Визначення діапазону доз для основного експерименту проводили у попередньому досліді.

З цією метою в попередньому експерименті за принципом аналогів було сформовано контрольну і 3 дослідні групи по 4 тварини в кожній (n = 4). Препарат вводили в дозах 3000,0; 6000,0 і 12000,0 мг/кг маси тіла за абсолютною масою препарату одноразово перорально за допомогою стравохідно-шлункового зонду. Тваринам контрольної групи вводили дистильовану воду.

Після обліку результатів попереднього досліду в основному експерименті було сформовано 7 дослідних груп, щурам яких вводили препарат у дозах 3000,0; 4500,0; 6000,0; 7500,0; 9000,0; 10500,0 і 12000,0 мг/кг маси тіла, а також контрольну групу, тваринам якої вводили дистильовану воду об'ємом 2,0 см^3, за аналогічним регламентом. У кожній групі було по 6 тварини (n = 6).

За клінічним станом дослідних тварин спостерігали упродовж 14 діб, відмічаючи появу та розвиток клінічних ознак отруєння, строки загибелі або відновлення до фізіологічної норми. Під час клінічного обстеження щурів звертали увагу на поведінку, реакцію на зовнішні подразники, наявність апетиту, стан шкіри, колір слизових оболонок, частоту дихання та дефекації, зміни кольору та консистенції фекалій тощо (Kotsiumbas et al., 2006).

Після загибелі тварин проводили патологоанатомічний розтин. Для встановлення патологоанатомічних змін використовували макроскопічний метод досліджень. Патологоанатомічний розтин виконували за наступною схемою:

– на першому етапі проводили зовнішній огляд, відмічаючи стан шерстного покриву і слизових оболонок;

– на другому – виконували розтин та огляд порожнин тіла та внутрішніх органів, таких як глотка, трахея, гортань, серце, легені, печінка, селезінка, нирки, шлунок, кишечник відмічаючи зміни кольору, консистенції, малюнку та форми органів.

За результатами загибелі вираховували LD_{10}, LD_{16}, LD_{50}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100} та похибку LD_{50} методом пробіт-аналізу в модифікації В. Б. Прозоровського.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, з використанням пакета програм StatPlus 7.6.5.0. Дані представляли у вигляді середніх значень, зі стандартним відхиленням за рівнем довірчої ймовірності 95 %.

Маніпуляції над щурами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів (European convention…, 1986; Council Directive 86/609/EEC, 1986), що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин і дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях" (Strasburh, 1986).

Результати та їх обговорення

У попередньому досліді щурам вводили препарат "Целексиб" (розчин для ін'єкцій) у дозах 3000,0; 6000,0 і 12000,0 мг/кг маси тіла. Клінічні спостереження показали, що внутрішньошлункове введення препарату в дозі 3000,0 мг/кг маси тіла щурам I дослідної групи через 25–30 хв викликало незначне пригнічення і порушення координації рухів, які зникали протягом доби після введення. При цьому реєстрували зниження апетиту і спрагу. Починаючи з 3-ї доби після введення, тварини були активними, адекватно реагували на зовнішні подразники, вживали корм і воду. До кінця експерименту параметри фізіологічного стану і поведінки щурів не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи. Загибелі щурів у даній групі не спостерігали (табл. 1).

Більш вираженою була картина отруєння препаратом у щурів II дослідної групи (доза 6000,0 мг/кг маси тіла) через 15–20 хвилин після введення препарату, спостерігали виражене пригнічення, порушення координації рухів і важке дихання, відмова від корму і води. На 2 і 3 добу щури мало рухалися, важко дихали. Також спостерігали зниження вживання корму і спрагу. Починаючи з 5-ої доби досліду, клінічний стан 2-х щурів поступово відновлювався і на 11–12 добу досліду не відрізнявся від такого у контролі, поряд із цим у 2-х тварин спостерігали коматозний стан і загибель на 2–3 добу досліду.

У щурів III дослідної групи (доза 12000,0 мг/кг маси тіла), через (5–10) хв після введення, спостерігали виражене наростаюче пригнічення. Поряд з цим, реєстрували порушення координації рухів і важке дихання. Через (3–4) год, після введення препарату, щури сиділи на одному місці, деякі лежали на животі чи боці з витягнутими назад тазовими кінцівками і практично не реагували на зовнішні подразники, дихання було поверхневим, важким, спостерігали посмикування м'язів. Загибель усіх тварин наставала протягом першої доби після введення препарату (табл. 1).

В основному досліді щурам уводили препарат "Целексиб" (розчин для ін'єкцій) у дозах 3000,0; 4500,0; 6000,0; 7500,0; 9000,0; 10500,0 і 12000,0 мг/кг маси тіла. Внутрішньошлункове введення препарату в дозах 3000,0 і 4500,0 мг/кг маси тіла щурам I і II дослідної групи через (25–30) хвилин, після введення, викликало незначне пригнічення і порушення координації рухів, які зникали протягом доби після

введення. При цьому реєстрували зниження апетиту і спрагу. Починаючи з (3–5)-ї доби після введення, тварини були активними, адекватно реагували на зовнішні подразники, вживали корм і воду. До кінця експерименту параметри фізіологічного стану і поведінки щурів не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи. Загибелі щурів у даній групі не спостерігали (табл. 2).

Таблиця 1

Динаміка загибелі щурів у попередньому досліді за визначення гострої токсичності препарату “Целексиб” (розчин для ін’єкцій) (n = 16)

Строки загибелі щурів, через (діб)	Групи щурів і дози, мг/кг маси тіла			
	Контроль	Дослід		
		I (3000,0)	II (6000,0)	III (12000,0)
1	–	–	–	4
2	–	–	1	–
3	–	–	1	–
4 – 14 діб	–	–	–	–
Усього загинуло	–	–	2	4

Таблиця 2

Динаміка загибелі щурів в основному досліді, за визначення гострої токсичності препарату “Целексиб “(розчин для ін’єкцій) (n = 48)

Групи щурів і дози, мг/кг маси тіла		Строки загибелі щурів, через				
		1 добу	2 доби	3 доби	4 – 14 діб	Усього загинуло
Контроль		–	–	–	–	–
Дослід	I (3000,0)	–	–	–	–	–
	II (4500,0)	–	–	–	–	–
	III (6000,0)	–	–	1	–	1
	IV (7500,0)	–	2	1	–	3
	V (9000,0)	–	4	–		4
	VI (10500,0)	6	–	–	–	6
	VII (12000,0)	6	–	–	–	6

Більш вираженою і дозозалежною була картина отруєння препаратом у щурів III-V дослідних груп (дози 6000,0–9000,0 мг/кг маси тіла) через 15–20 хвилин після введення препарату, спостерігали виражене пригнічення, порушення координації рухів і важке дихання, відмова від корму і води. На 2 і 3 добу щури мало рухалися, важко дихали. Також спостерігали зниження вживання корму і спрагу, у деяких посмикування м’язів. Починаючи з 4–6 доби досліду, клінічний стан 5-ти щурів з III, 3-х з IV і 2-х з V дослідних груп поступово відновлювався і на 12-14 добу досліду не відрізнявся від такого у контролі, поряд із цим у одного щура з III, 3-х з IV і 4-х з V дослідних груп спостерігали коматозний стан і загибель на 2–3 добу досліду (табл. 3).

Важкий перебіг отруєння спостерігали у щурів VI-VII дослідних груп (дози 10000,0–12000,0 мг/кг маси тіла). Через 5–10 хв після введення, спостерігали виражене наростаюче пригнічення. Поряд з цим, реєстрували порушення координації рухів і важке дихання. Через 3–4 год, після введення препарату, щури сиділи на одному місці, деякі лежали на животі чи боці з витягнутими назад тазовими кінцівками і практично не реагували на зовнішні подразники, дихання було поверхневим, важким, спостерігали посмикування м’язів. Загибель усіх тварин з обох груп наставала протягом першої доби після введення препарату (табл. 2).

Після загибелі щурів проводили патологоанатомічний розтин. При зовнішньому огляді було відзначено витікання з носової і ротової порожнини, шерсть скуйовджена брудно-білого кольору. Також спостерігали ціаноз видимих слизових оболонок.

На розтині у тварин реєстрували:

- кровонаповнення серця, збільшення об’єму передсердь, кров була згорнута;
- легені і селезінка були без видимих змін злегка кровонаповнені;
- шлунок сильно здутий із залишками препарату;
- печінка – світлокоричневого кольору, не збільшена в об’ємі, пружної консистенції;
- нирки збільшені в об’ємі, світло-коричневого кольору, пружної консистенції;
- у тонкому і товстому кишечнику виявлено здуття і запалення різного ступеня вираженості від серозного до катарального.

Наступним етапом вивчення токсикологічних характеристик препарату “Целексиб” (розчин для ін’єкцій) було визначення середньолетальної дози та її стандартної похибки (LD_{50}, LD_{10}, LD_{16}, LD_{84}, LD_{90}, LD_{100}).

Середньолетальну дозу LD_{50} розраховували за методом пробіт-аналізу за Прозоровським В. Б. Токсикометричні параметри препарату, розраховували за методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності. Встановлено відсоток летальності, пробіти (Y), вагові коефіцієнти пробітів (Z).

Для побудови графіка на осі абсцис відкладали значення доз препарату (мг/кг), а на осі ординат — значення ефекту (%).

Графічне зображення кривої, що відображає залежність "доза-ефект" для щурів, представлено на рис. 1.

Результати обчислення середньолетальної дози препарату для щурів, за умов перорального введення, наведено у табл. 3.

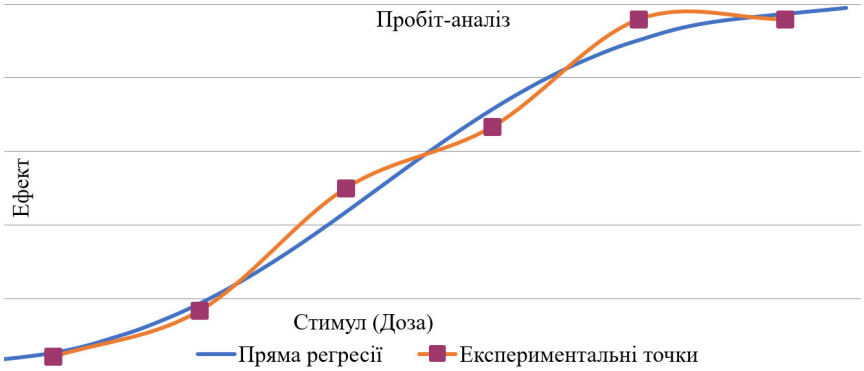


Рис. 1. Крива летальності щурів-самців за умов одноразового перорального введення препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій)

Таблиця 3

Результати обчислення летальних доз препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій), за умов одноразового перорального введення щурам-самцям

Стимул (Доза)	Відсоток (%)	N	Пробіт (Y)	Ваговий коефіцієнт (Z)
3000	4,1667	6	3,2680	1,5359
4500	4,1667	6	3,2680	1,5359
6000	16,6667	6	4,0326	3,5653
7500	50,0000	6	5,0000	5,0000
9000	66,6667	6	5,4303	4,5697
10500	95,8333	6	6,7320	1,5359
12000	95,8333	6	6,7320	1,5359
Регресійна статистика				
LD_{50}	7837,85	LD_{50} Стандартна похибка		686,05
LD_{10}	5199,86	LD_{16}	5779,70	
LD_{84}	9896,01	LD_{90}	10475,85	
LD_{100}	10925,08			

За результатами досліджень установили, що LD_{50} препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій), за умов його одноразового перорального уведення щурам-самцям, становила 7837,86 ± 686,05 мг/кг, LD_{10} – 5199,86 мг/кг, LD_{16} – 5779,70 мг/кг, LD_{84} – 9896,01 мг/кг, LD_{90} – 10475,85 мг/кг, LD_{100} – 10925,08 мг/кг маси тіла відповідно.

Отже, препарат "Целексиб" (розчин для ін'єкцій) за токсичністю можна віднести до V класу – практично не токсичні речовин (LD_{50} 5001–15000 мг/кг), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин (LD_{50} > 5000 мг/кг) (Коцюмбас І.Я., 2005).

Висновки

За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій), у разі одноразового внутрішньошлункового введення LD_{50} для щурів-самців, складає 7837,85 ± 686,05 мг/кг маси тіла, що дозволяє за токсичністю віднести його до V класу – практично не токсичних речовин (LD_{50} 5001–15000 мг/кг), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин (LD_{50} > 5000 мг/кг).

За результатами визначення параметрів гострої токсичності препарату "Целексиб" (розчин для ін'єкцій), у разі одноразового підшкірного введення LD_{50} для щурів-самок, складає 40903,49 ± 6259,52 мг/кг маси тіла, а для мишей-самців – 35448,61 ± 5618,78 мг/кг маси тіла, що дозволяє віднести препарат до VI класу – відносно нешкідливих речовин ($LD_{50Subcut}$ >4500 мг/кг маси тіла).

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень, у межах вивчення гострої токсичності нестероїдного ветеринарного препарату "Целексиб", будуть включати проведення комплексних досліджень для визначення: гострої токсичності у різних дозах, включаючи мінімальну токсичну дозу; впливу на печінку, нирки, серцево-судинну та шлунково-кишкову системи та довгострокових ефектів у разі повторного або тривалого застосування препарату. Це дозволить зрозуміти, чи накопичуються метаболіти препарату в органах і тканинах та як вони впливають на печінку, нирки та інші системи. Дані дослідження є обов'язковими матеріалами розділу "Дослідження щодо безпеки і залишків" досьє на даний лікарський засіб.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Anderson, G. D., Hauser, S. D., McGarity, K. L., Bremer, M. E., Isakson, P. C., & Gregory, S. A. (1996). Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. The Journal of clinical investigation, 97(11), 2672–2679. DOI: 10.1172/JCI118717.

Bąk, U., & Krupa, A. (2023). Challenges and Opportunities for Celecoxib Repurposing. Pharmaceutical research, 40(10), 2329–2345. DOI: 10.1007/s11095-023-03571-4.

Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Offical Journal of the European Communities L 358. 1986. P. 1-29. URL: https://op.europa.eu/en/ publication-detail/-/publication/cc3a8ccb-5a30-4b6e-8da8-b13348caeb0c/language-en.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe (1986). Strasbourg. URL: https://rm.coe.int/168007a67b.

Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-YL)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-YL)THIO)acetate. Science Rise: Pharmaceutical Science, 2(36), 18–25. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848.

Kim, J., Seo, B. B., Hong, K. H., Kim, S. E., Kim, Y. M., & Song, S. C. (2022). Long-term anti-inflammatory effects of injectable celecoxib nanoparticle hydrogels for Achilles tendon regeneration. Acta biomaterialia, 144, 183–194. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.033.

Kim, S. J., Toma, H., Shah, R., Kompella, U. B., Vooturi, S. K., & Sheng, J. (2014). The safety, pharmacokinetics, and efficacy of intraocular celecoxib. Investigative ophthalmology & visual science, 55(3), 1409–1418. DOI: 10.1167/iovs.13-13667.

Kondratyuk, M. (2024). Investigation of the specific toxicity of a non-steroidal anti-inflammatory veterinary drug based on celecoxib. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(115), 112–118. DOI: 10.32718/nvlvet11516.

Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]. Lviv: Triada plius (in Ukrainian).

Kushnir, V., Patereha, I., Kushnir, I., Gutyj, B., Martynyk, S., ChudyakM., YurynetsT., Smuk, V., & Kishko, A. (2021). Determination of acute and subacute toxicity of the drug “Tilovet 20 %”. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 23(101), 15–20. DOI: 10.32718/nvlvet10103.

Lavryshyn, Y., Gutyj, B., Verveha, B., Kutsan, O., Hunchak, V., Khariv, I., Kushnir, V., Vasiv, R., Leskiv, K., & Guta, Z. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug “Lipointersil”. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 83–89. DOI: 10.32718/nvlvet11214.

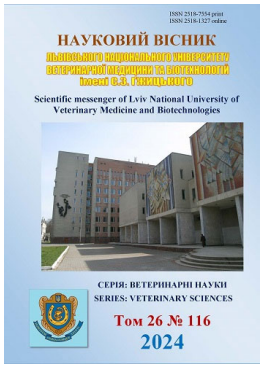
Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S., Collins, P. W., Docter, S., Graneto, M. J., Lee, L. F., Malecha, J. W., Miyashiro, J. M., Rogers, R. S., Rogier, D. J., Yu, S. S., AndersonGD, Burton, E. G., Cogburn, J. N., Gregory, S. A., Koboldt, C. M., Perkins, W. E., Seibert, K., … Isakson, P. C. (1997). Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benze nesulfonamide (SC-58635, celecoxib). Journal of medicinal chemistry, 40(9), 1347–1365. DOI: 10.1021/jm960803q.

Sachuk, R. M., Kostyshyn, L.-M. Y., Gutyj, B. V., Stravsky, Y. S., Velesik, T. A., Katsaraba, O. A., Tesarivska, U. I., Zhyhalyuk, S. V., Kurylas, L. V., & Ponomareva, S. A. (2022). Development of specification and control of input materials for the manufacture of amoxicilline-trihydrate based preparation. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 23(1), 154–160. DOI: 10.36359/scivp.2022-23-1.22.

Sachuk, R. M., Tverdyi, Yu. M., & Kondratiuk, M. L., ta in. (2024). Tekhnichni umovy Ukrainy 21.2-40781800-043:2024 “Tseleksyb”. DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok, Lviv (in Ukrainian).

Sachuk, R., Gutyj, B., Stravskyy, Y., Katsaraba, O., Dyshkant, O., & Kalynovska, L. (2023). Research on the specific toxicity of the drug “BTF plus” – a means for nor-malizing metabolic processes in animals and poultry. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(111), 33–42. DOI: 10.32718/nvlvet11106.

Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xan-thine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. Ukrainian Journal of Ecology, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021_47.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11630
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.7:616.99:616.995.121:616.41

The impact of dipylidiasis infestation on hematological parameters of sick dogs

V. Melnychuk[1,2]✉, A. Nikitan[1]

[1]*Poltava State Agrarian University, Poltava, Ukraine*
[2]*Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Article info

Received 17.10.2024
Received in revised form 18.11.2024
Accepted 19.11.2024

Poltava State Agrarian University, Skovorody Str., 1/3, Poltava, 36003, Ukraine.

Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Donetska Str., 30, Kyiv, 03151, Ukraine.
Tel.: +38-066-674-78-09
E-mail: melnychyk86@ukr.net

Melnychuk, V., & Nikitan, A. (2024). The impact of dipylidiasis infestation on hematological parameters of sick dogs. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 206–211. doi: 10.32718/nvlvet11630

Dipylidium caninum, caused by the cucumber tapeworm, is a common intestinal parasite of dogs. The causative agent of dipylidium caninum is one of the most common types of helminthiasis observed in carnivorous animals. The danger of this parasite is also based on the fact that there is a risk of infection in humans, especially children. The leading link in the pathogenesis of the helminthic process is the formation of relationships consisting of factors of the influence of helminths on the animal body and the characteristics of reactions from their hematological indicators. The work aimed to investigate the effect of dipylidium invasion on the hematological indicators of dogs spontaneously infected with cestodes Dipylidium caninum. Three experimental groups of dogs were formed, which were infested with dipylidia with different invasion intensities: up to 2 cocoons in 1 g of feces, from 3 to 7 cocoons in 1 g of feces, from 8 to 14 cocoons in 1 g of feces. According to the results of the conducted studies, it was established that changes in hematological indicators in dogs with spontaneous dipylidiasis depend on the indicators of the intensity of infection of animals. With an invasion intensity of 3 to 7 cocoons/g and from 8 to 14 cocoons/g, the hematocrit index in the blood of dogs infested with dipylidia significantly decreased by 14.8 % ($P < 0.05$) and 20.9 % ($P < 0.01$), respectively, compared with clinically healthy animals. In the experimental groups of dogs, a decrease in hemoglobin content, the number of erythrocytes and platelets was found, depending on the intensity of the invasion, by 24.4–36.7 % ($P < 0.001$), 17.1–23.2 % ($P < 0.01$…$P < 0.001$) and 32.1–43.3 % ($P < 0.05$…$P < 0.001$). At the same time, in dogs infected with dipylidia, depending on the intensity of the invasion, an increase in the number of leukocytes was found, respectively, by 16.3–56.3 % ($P < 0.05$…$P < 0.001$) and ESR indicators – up to 2 times ($P < 0.001$) compared to similar indicators in clinically healthy dogs. The results expand existing data on certain links in the pathogenesis of dipylidiasis in dogs, allow us to understand the changes that occur in the blood of infected dogs, and effectively prescribe comprehensive treatment for animals.

Key words: *parasitology, dipylidiasis, dogs, pathogenesis. hematological parameters.*

Вплив дипілідіозної інвазії на гематологічні показники хворих собак

В. В. Мельничук[1,2]✉, А. Д. Нікітан[1]

[1]*Полтавський державний аграрний університет, м. Полтава, Україна*
[2]*Інститут ветеринарної медицини НААН України, м. Київ, Україна*

Дипілідіоз, що викликається огірковим ціп'яком, є поширеним кишковим паразитом собак. Збудник дипілідіозу Dipylidium caninum є одним з найбільш поширених видів гельмінтозів, що спостерігаються у м'ясоїдних тварин. Небезпечність даного паразита ґрунтується і на тому, що є ризик зараження людей, особливо дітей. Провідною ланкою в патогенезі гельмінтозного процесу є формування взаємовідносин, що складаються з факторів впливу гельмінтів на організм тварин та особливостей реакцій з боку їх гематологічних показників. Метою роботи було дослідити вплив дипілідіозної інвазії на гематологічні показники собак спонтанно інвазованих цестодами Dipylidium caninum. Було сформовано три дослідні групи собак, які були інвазовані дипілідіями з різною інтенсивністю інвазії: до 2 коконів у 1 г фекалій, від 3 до 7 коконів у 1 г фекалій, від 8 до 14 коконів у 1 г фекалій. За результатами проведених досліджень встановлено, що зміни гематологічних показників у собак за спонтанного дипілідіозу залежать від показ-

ників інтенсивності зараження тварин. За інтенсивності інвазії від 3 до 7 кококнів/г та від 8 до 14 кококнів/г показник гематокриту в крові інвазованих дипілідіями собак значно зменшувався відповідно на 14,8 % (P < 0,05) та 20,9 % (P < 0,01) порівняно з клінічно здоровими тваринами. В дослідних групах собак встановлювали зниження вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та тромбоцитів залежно від інтенсивності інвазії відповідно на 24,4–36,7 % (P < 0,001), 17,1–23,2 % (P < 0,01…P < 0,001) та 32,1–43,3 % (P < 0,05…P < 0,001). Одночасно у інвазованих дипілідіями собак залежно від інтенсивності інвазії виявляли зростання кількості лейкоцитів відповідно на 16,3–56,3 % (P < 0,05…P < 0,001) та показників ШОЕ – до 2 разів (P < 0,001) порівняно з аналогічними показниками у клінічно здорових собак. Отримані результати розширюють вже існуючі дані щодо певних ланок патогенезу за дипілідіозу в собак, дозволяють розуміти зміни, що відбуваються в крові заражених собак та ефективно призначати комплексне лікування тварин.

Ключові слова: *паразитологія, дипілідіоз, собаки, патогенез. гематологічні показники.*

Вступ

Відомо, що гельмінти можуть локалізуватися в найрізноманітніших органах та тканинах собак. Причому, найчастіше нематоди локалізуються в кишковому тракті цих тварин (Ramírez-Barrios et al., 2004; Fontanarrosa et al., 2006; Palmer et al., 2008; Dubie et al., 2023). Однак, незважаючи на таку велику відмінність у локалізації паразитів, всі вони мають прямий і непрямий вплив на гомеостаз. У патогенезі гельмінтозів важлива роль відводиться механічним ушкодженням у період міграції та локалізації паразитів, розвитку алергічних реакцій та порушень діяльності травного тракту (Smith et al., 2005; Rouf et al., 2017; Saichenko et al., 2021; Kryvoruchenko, 2022).

Зокрема, дослідники встановили, що за одночасного паразитування дирофілярій та анкілостом в крові інвазованих собак відбувалося зниження кількості еритроцитів, лейкоцитоз, підвищення лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів та зниження нейтрофілів (Kumar, 2021). Інші дослідники виявляли за кишкових паразитозів у собак анемію, яка виникала внаслідок токсичної дії метаболітів гельмінтів, що негативно впливало на еритропоез (Silva et al., 2021).

Також, було доведено, що за паразитозів у крові собак знижується величина гематокриту та середній об'єм еритроцита, що пов'язано, на думку авторів, з порушенням транспортування кисню до тканин і органів, що виникає внаслідок механічної та трофічної дії паразитів. Одночасно у крові інвазованих собак встановлювали зростання кількості лейкоцитів і еозинофілів, що вказує на розвиток запального процесу і алергізації організму хворих тварин (Shamsi et al., 2018; Miglio et al., 2020).

Виявлено, що за одночасного паразитування *Ancylostoma caninum*, *Toxascaris* spp. і *Dipylidium caninum* в крові інвазованих собак встановлено нижчий рівень гемоглобіну, середнього об'єму еритроцита і кількості еритроцитів порівняно з аналогічними показниками у клінічно здорових собак (P < 0,01). Дослідження гематологічного профілю виявило нормоцитарну гіпохромну анемію у хворих собак (Qadir et al., 2011).

У крові собак спонтанно інвазованих *Angiostrongylus vasorum* виявлено еозинофілію у 100 % дослідних тварин. Водночас, підвищення в крові загальної кількості лейкоцитів і нейтрофілію дослідники спостерігали лише у 4,2 % дослідних тварин (Willesen et al., 2009).

Є повідомлення, де у собак кишкові паразитози супроводжувалися розвитком анемії, лейкоцитозом, тромбоцитопенією, еозинофілією. Автори зазначають, що такі зміни можуть служити ознакою наявності паразитів і ці дані можна використовувати в поєднанні з копрологічними дослідженнями для отримання кращої оцінки тяжкості перебігу паразитарної інвазії в організмі хазяїна (Silva et al., 2021).

Тому, актуальним є встановлення певних ланок патогенезу за тих чи інших гельмінтозів з боку впливу інвазії на гематологічні показники заражених собак.

Мета дослідження

Метою роботи було дослідити вплив дипілідіозної інвазії на гематологічні показники собак спонтанно інвазованих цестодами *Dipylidium caninum*.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводилися впродовж 2024 року на базі ветеринарної клініки "Айболить" (м. Полтава) та в умовах лабораторії паразитології Полтавського державного аграрного університету. Діагноз на дипілідіоз встановлювали на основі проведення копроскопічних досліджень загальновідомим методом флотації.

Було сформовано три дослідні групи собак віком до 1 року різних порід. До дослідних груп підібрані собак, які були інвазовані дипілідіями з різною інтенсивністю інвазії, до контрольної групи – клінічно здорові собаки (по 6 голів у кожній групі). Залежно від інтенсивності дипілідіозної інвазії в першу дослідну групу були віднесені собаки з II до 2 коконів у 1 г фекалій; у другу групу – з II від 3 до 7 коконів у 1 г фекалій; у третю групу – від 8 до 14 коконів у 1 г фекалій.

Кров для досліджень отримували з поверхневої вени передпліччя або вени сафена, зранку перед годівлею. Визначення гематологічних показників проводили за загальноприйнятими методами. ШОЕ визначали за методом Панченкова. За допомогою автоматичного аналізатора "Dymind DH 33" (виробник Dymind Biotechnology, Китай) у крові собак визначали такі показники: кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, вміст гемоглобіну, показник гематокриту.

Математичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft "EXCEL" шляхом визначення середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD) та рівня вірогідності (P) з використанням методики од-

нофакторного дисперсійного аналізу, використовуючи критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

За результатами проведених досліджень встановлено, що зміни гематологічних показників у собак інвазованих збудником дипілідіозу залежать від показників інтенсивності інвазії. Зокрема, показник гематокриту в крові дослідних собак за інтенсивності інвазії до 2 коконів/г був меншим на 6,1 % (46,50 ± 5,13 %) порівняно з клінічно здоровими тваринами (49,50 ± 5,17 %). Водночас, за інтенсивності інвазії від 3 до 7 коконів/г та від 8 до 14 коконів/г показник гематокриту в крові інвазованих собак значно зменшувався відповідно на 14,8 % (42,17 ± 4,88 %, P < 0,05) та 20,9 % (39,17 ± 5,19 %, P < 0,01) порівняно з клінічно здоровими тваринами (рис. 1).

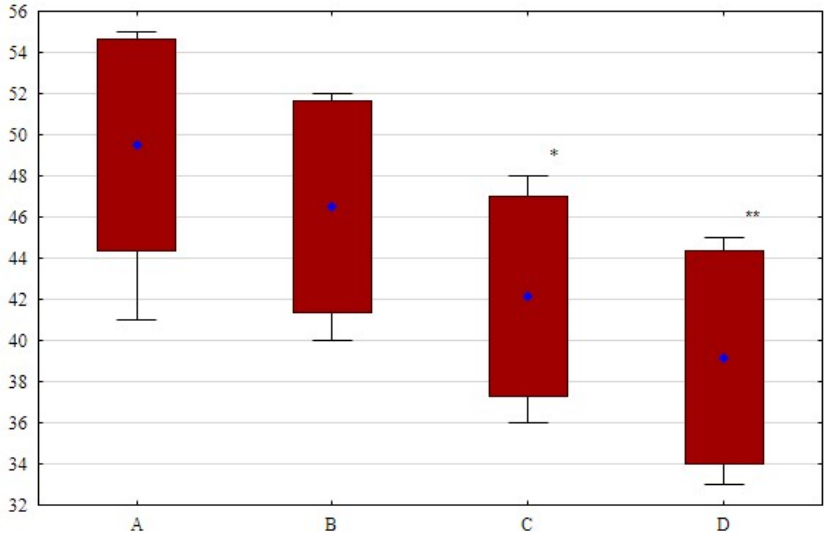


Рис. 1. Показники гематокриту (%) в крові собак інвазованих *Dipylidium caninum* за різної інтенсивності інвазії: B – до 2 коконів/г, C – від 3 до 7 коконів/г, D – від 8 до 14 коконів/г; A – клінічно здорові тварини; * – P < 0,05, ** – P < 0,01 – відносно A

Вміст гемоглобіну та кількість еритроцитів, також, в крові дослідних собак знижувалися порівняно з клінічно здоровими тваринами (149,67 ± 8,29 г/л та 6,25 ± 0,78 Т/л) за інтенсивності інвазії до 2 кококнів/г – на 7,2 та 0,8 % (138,83 ± 9,83 г/л та 6,20 ± 0,70 Т/л), від 3 до 7 кококнів/г – на 24,4 та 17,1 % (113,17 ± 8,13 г/л, P < 0,001 та 5,18 ± 0,28 Т/л, P < 0,01), від 8 до 14 кококнів/г – на 36,7 та 23,2 % (94,67 ± 6,47 г/л та 4,80 ± 0,35 Т/л, P < 0,001) (рис. 2, 3).

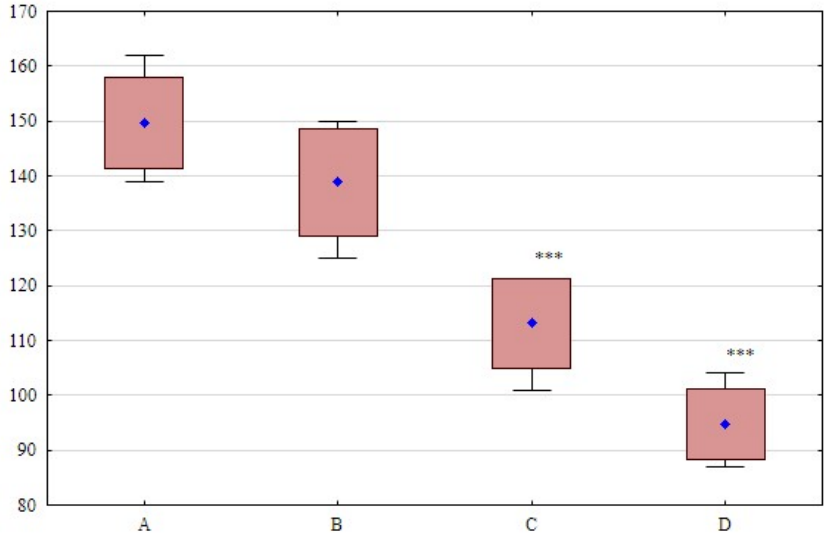


Рис. 2. Вміст гемоглобіну (г/л) в крові собак інвазованих *Dipylidium caninum* за різної інтенсивності інвазії: B – до 2 коконів/г, C – від 3 до 7 коконів/г, D – від 8 до 14 коконів/г; A – клінічно здорові тварини; *** – P < 0,001 – відносно A

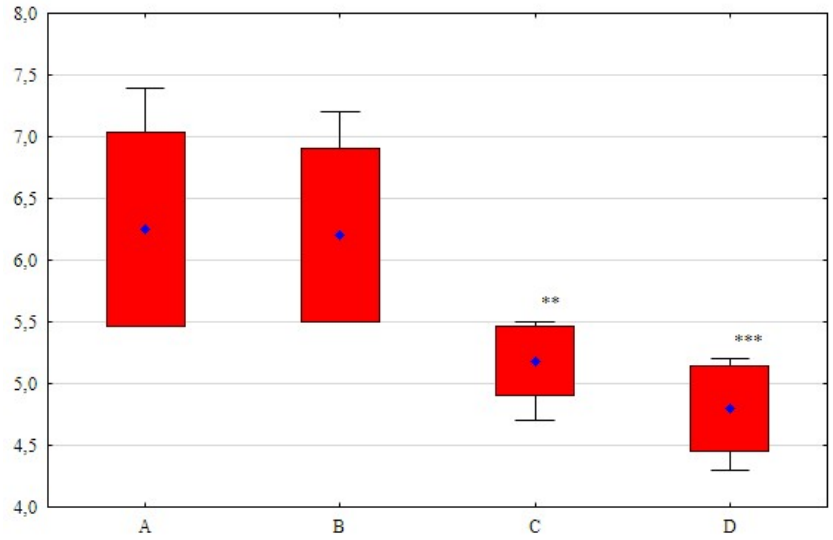


Рис. 3. Кількість еритроцитів (Т/л) в крові собак інвазованих *Dipylidium caninum* за різної інтенсивності інвазії: B – до 2 коконів/г, C – від 3 до 7 коконів/г, D – від 8 до 14 коконів/г; A – клінічно здорові тварини; ** – P < 0,01, *** – P < 0,001 – відносно A

Кількість лейкоцитів та показник ШОЕ, навпаки, зростали в крові дослідних собак порівняно з клінічно здоровими тваринами (7,87 ± 0,72 Г/л та 13,17 ± 2,71 мм/год) за інтенсивності інвазії до 2 коконів/г на 16,3 % (9,15 ± 1,16 Г/л, P < 0,05) та 11,4 % (14,67 ± 3,93 мм/год), від 3 до 7 коконів/г – на 38,9 % (10,93 ± 2,30 Г/л, P < 0,01) та 35,4 % (17,83 ± 3,82 мм/год, P < 0,01), від 8 до 14 коконів/г – на 56,3 % (12,30 ± 0,73 Г/л, P < 0,001) та у 2 раза (26,67 ± 1,86 мм/год, P < 0,001) (рис. 4, 5).

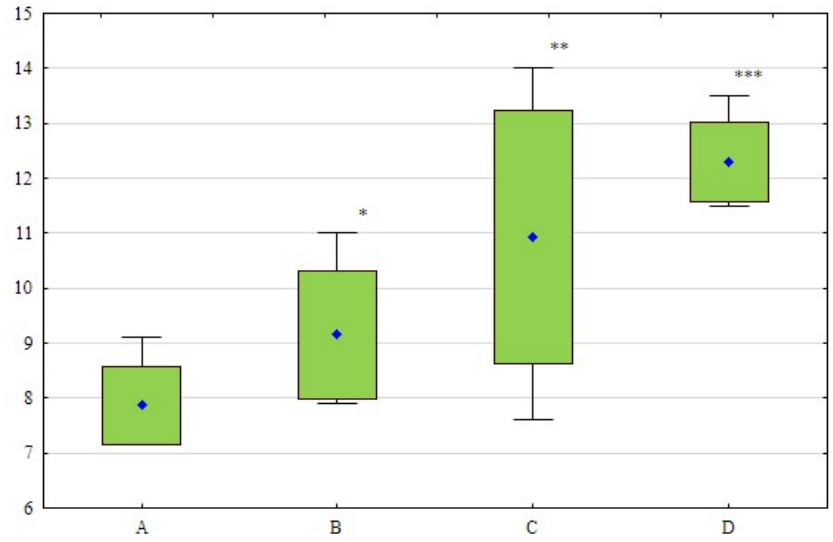


Рис. 4. Кількість лейкоцитів (Г/л) в крові собак інвазованих *Dipylidium caninum* за різної інтенсивності інвазії: B – до 2 коконів/г, C – від 3 до 7 коконів/г, D – від 8 до 14 коконів/г; A – клінічно здорові тварини; * – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001 – відносно A

Також в крові хворих на дипілідіоз собак виявляли зниження кількості тромбоцитів: за інтенсивності інвазії до 2 коконів/г – на 14,6 % (268,50 ± 89,54 Г/л), від 3 до 7 коконів/г – на 32,1 % (213,50 ± 15,19 Г/л, P < 0,05), від 8 до 14 коконів/г – на 43,3 % (178,17 ± 37,60 Г/л, P < 0,001), порівняно з показниками у клінічно здорових собак (314,33 ± 68,86 Г/л) (рис. 6).

Світова література зазначає, що провідною ланкою в патогенезі за гельмінтозних інвазій є формування взаємовідносин, що складаються з факторів впливу гельмінтів на організм тварин та особливостей реакцій з боку їх гематологічних показників (Niwetpathomwat et al., 2007; Bulashev et al., 2016; Edana et al., 2023; Wężyk et al., 2023).

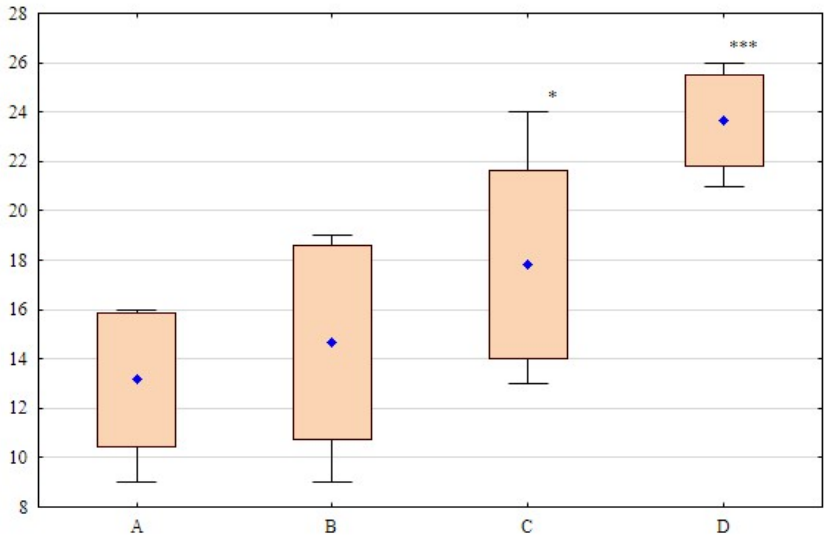


Рис. 5. Показники ШОЕ (мм/год) в крові собак інвазованих *Dipylidium caninum* за різної інтенсивності інвазії: B – до 2 коконів/г, C – від 3 до 7 коконів/г, D – від 8 до 14 коконів/г; A – клінічно здорові тварини; * – P < 0,05, *** – P < 0,001 – відносно A

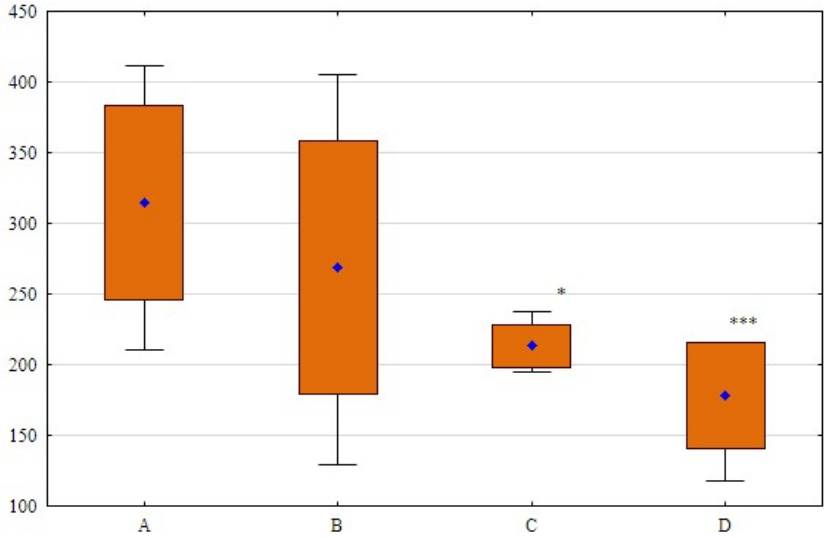


Рис. 6. Кількість тромбоцитів (Г/л) в крові собак інвазованих *Dipylidium caninum* за різної інтенсивності інвазії: B – до 2 коконів/г, C – від 3 до 7 коконів/г, D – від 8 до 14 коконів/г; A – клінічно здорові тварини; * – P < 0,05, *** – P < 0,001 – відносно A

За результатами проведених досліджень встановлено, що зміни гематологічних показників у собак за спонтанного дипілідіозу залежать від показників інтенсивності інвазії. За інтенсивності інвазії від 3 до 7 кококнів/г та від 8 до 14 кококнів/г показник гематокриту в крові інвазованих собак значно зменшувався відповідно на 14,8 % (P < 0,05) та 20,9 % (P < 0,01) порівняно з клінічно здоровими тваринами. В цих же групах собак встановлювали зниження вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та тромбоцитів залежно від інтенсивності інвазії відповідно на 24,4–36,7 % (P < 0,001), 17,1–23,2 % (P < 0,01…P < 0,001) та 32,1–43,3 % (P < 0,05…P < 0,001). Одночасно у інвазованих дипілідіями собак залежно від інтенсивності інвазії виявляли зростання кількості лейкоцитів відповідно на 16,3–56,3 % (P < 0,05…P < 0,001) та показника ШОЕ – до 2 разів (P < 0,001) порівняно з аналогічними показниками у клінічно здорових собак.

Схожі дані були отримані науковцями, які за паразитування у собак дирофілярій, анкілостом та інших кишкових гельмінтозів виявляли зниження величини гематокриту, кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну та одночасне зростання лейкоцитів, що, на думку авторів, пов'язано з токсичною дією метаболітів гельмінтів, яка негативно впливає на еритропоез. Разом з тим, внаслідок механічної дії гельмінтів розвиваються запальні процеси, що і супроводжується лейкоцитозом (Silva et al., 2015; Shamsi et al., 2018; Miglio et al., 2020; Kumar, 2021).

Отримані результати розширюють вже існуючі дані щодо певних ланок патогенезу за дипілідіозу в собак, дозволяють розуміти зміни, що відбуваються в крові заражених собак та ефективно призначати комплексне лікування тварин.

Висновки

Встановлено, що паразитування цестод виду *Dipylidium caninum* у собак призводить до змін у їх гематологічних показниках. Причому, тяжкість цих змін залежить від інтенсивності інвазії. У крові інвазованих собак встановлювали ознаки розвитку анемії та запальних явищ, про що свідчило зменшення показника гематокриту (на 14,8–20,9 %, $P < 0,05…P < 0,01$), вмісту гемоглобіну (на 24,4–36,7 %, $P < 0,001$), кількості еритроцитів (на 17,1–23,2 %, $P < 0,01…P < 0,001$) та тромбоцитів (на 32,1–43,3 %, $P < 0,05…P < 0,001$), збільшення кількості лейкоцитів (на 16,3–56,3 %, $P < 0,05…P < 0,001$) та показника ШОЕ (до 2 разів, $P < 0,001$).

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

Bulashev, A., Akibekov, O., Tokpan, S., Serikova, S., & Abulgazimova, G. (2016). Hematological and serological investigation of dogs during experimental echinococcosis. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 14(1), 59–67. DOI: 10.2174/1871525714666160509130539.

Dubie, T., Sire, S., Fentahun, G., & Bizuayehu, F. (2023). Prevalence of Gastrointestinal Helminths of Dogs and Associated Factors in Hawassa City of Sidama Region, Ethiopia. Journal of Parasitology Research, 2023, 6155741. DOI: 10.1155/2023/6155741.

Edana, G. G., Preena, P., Balan, C., Sarangom, S. B., & Vijayakumar, K. (2023). Hematological characteristics of autochthonous hypermicrofilaremic dirofilariosis in dogs in Kannur District of Kerala. Journal of Parasitic Diseases, 47(4), 787–792. DOI: 10.1007/s12639-023-01622-6.

Fontanarrosa, M. F., Vezzani, D., Basabe, J., & Eiras, D. F. (2006). An epidemiological study of gastrointestinal parasites of dogs from Southern Greater Buenos Aires (Argentina): age, gender, breed, mixed infections, and seasonal and spatial patterns. Veterinary Parasitology, 136(3-4), 283–295. DOI: 10.1016/j.vetpar.2005.11.012.

Kryvoruchenko, D. (2022). Hematological parameters of dogs for parasitism Dirofilaria immitis. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences, 5(1), 36–41. DOI: 10.32718/ujvas5-1.06.

Kumar, A. (2021). Haematological alterations during concurrent infection of Dirofilaria immitis and Ancylostoma caninum infections in dog and its therapeutic management: A case report. Journal of Entomology and Zoology Studies, 9(2), 185–186. URL: https://www.entomoljournal.com/archives/2021/vol9issue2/PartC/9-1-395-756.pdf.

Miglio, A., Gavazza, A., Siepi, D., Bagaglia, F., Misia, A., & Antognoni, M. T. (2020). Hematological and biochemical reference intervals for 5 adult hunting dog breeds using a blood donor database. Animals, 10(7), 1212. DOI: 10.3390/ani10071212.

Niwetpathomwat, A., Kaewthamasorn, M., Tiawsirisup, S., Techangamsuwan, S., & Suvarnvibhaja, S. (2007). A retrospective study of the clinical hematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariasis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. Research in Veterinary Science, 82(3), 364–369. DOI: 10.1016/j.rvsc.2006.09.002.

Palmer, C. S., Thompson, R. C., Traub, R. J., Rees, R., & Robertson, I. D. (2008). National study of the gastrointestinal parasites of dogs and cats in Australia. Veterinary Parasitology, 151(2-4), 181–190. DOI: 10.1016/j.vetpar.2007.10.015.

Qadir, S., Dixit, A. K., Dixit, P., & Sharma, R. L. (2011). Intestinal helminths induce haematological changes in dogs from Jabalpur, India. Journal of Helminthology, 85(4), 401–403. DOI: 10.1017/S0022149X10000726.

Ramírez-Barrios, R. A., Barboza-Mena, G., Muñoz, J., Angulo-Cubillán, F., Hernández, E., González, F., & Escalona, F. (2004). Prevalence of intestinal parasites in dogs under veterinary care in Maracaibo, Venezuela. Veterinary Parasitology, 121(1-2), 11–20. DOI: 10.1016/j.vetpar.2004.02.024.

Rouf, A., Khurana, K., Dar, S., Shah, O., Rather, M., & Khaliq, T. (2017). Prevalence and haemato-biochemical alterations in GI helminth infected dogs from Bareilly, India. International Journal of Livestock Research, 7(7), 166–170.

Saichenko, I. V., Antipov, A. A., Bakhur, T. I., Bezditko, L. V., & Shmayun, S. S. (2021). Co-infection of Trichuris vulpis and Toxocara canis in different aged dogs: Influence on the haematological indices. Biosystems Diversity, 29(2), 129–134. DOI: 10.15421/012117.

Savilla, T. M., Joy, J. E., May, J. D., & Somerville, C. C. (2011). Prevalence of dog intestinal nematode parasites in south central West Virginia, USA. Veterinary parasitology, 178(1-2), 115–120. DOI: 10.1016/j.vetpar.2010.12.034.

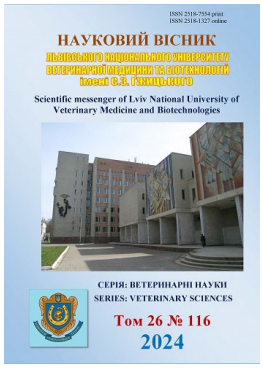
Shamsi, S., Loukopoulos, P., McSpadden, K., Baker, S., & Jenkins, D. (2018). Preliminary report of histopathology associated with infection with tongue worms in Australian dogs and cattle. Parasitology international, 67(5), 597–600. DOI: 10.1016/j.parint.2018.05.011.

Silva, B. J., Freire, I. M., Silva, W. B., & Amarante, E. E. (2021). Avaliação das alterações hematológicas nas infecções por helmintos e protozoários em cães (canis lupus familiaris, Linnaeus, 1758). Neotropical Helminthology, 4, 37–48. DOI: 10.24039/rnh2010411090.

Smith, V. H., Jones, T. P., & Smith, M. S. (2005). Host nutrition and infectious disease: An ecological view. Frontiers in Ecology and the Environment, 3(5), 268–274. URL: https://www.jstor.org/stable/3868489.

Wężyk, D., Romanczuk, K., Rodo, A., Kavalevich, D., & Bajer, A. (2023). Haematological indices and immune response profiles in dogs naturally infected and co-infected with Dirofilaria repens and Babesia canis. Scientific Reports, 13(1), 2028. DOI: 10.1038/s41598-023-29011-2.

Willesen, J. L., Jensen, A. L., Kristensen, A. T., & Koch, J. (2009). Haematological and biochemical changes in dogs naturally infected with Angiostrongylus vasorum before and after treatment. Veterinary Journal, 180(1), 106–111. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.10.018.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11631
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:636.083.31:579.67.1:615.22

Analysis of adhesive and biofilm-forming properties of field isolates of microorganisms for pig houses under the action of disinfectants “Sviteco PIP Multi” and “Vulkan Max”

V. O. Myronchuk✉, R. A. Peleno

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 17.10.2024
Received in revised form 18.11.2024
Accepted 19.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-660-97-60
E-mail: vitaliy.myronchuk@gmail.com

Myronchuk, V. O., & Peleno, R. A. (2024). Analysis of adhesive and biofilm-forming properties of field isolates of microor-ganisms for pig houses under the action of disinfectants “Sviteco PIP Multi” and “Vulkan Max”. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 212–219. doi: 10.32718/nvlvet11631

Adhesion is a critically important condition for the development of microbes. It allows them to attach to the surfaces of certain objects and obtain nutrients for survival, reproduction, and subsequently, the formation of biofilms in which microorganisms, compared to planktonic forms, demonstrate increased resistance to antimicrobial agents, including disinfectants. The work aimed to investigate the effect of disinfectants “Sviteco PIP Multi” and “Vulcan Max” on the adhesive and biofilm-forming ability of field isolates of microorganisms from pig housing. It was found that before the action of disinfectants on the studied isolates, the average adhesion index varied from 1.4 to 5.8 microbes per erythrocyte (MO/RBC), the erythrocyte participation coefficient was from 42 to 98 %, the adhesion index was from 2.5 to 5.92, all of them had biofilm-forming ability and formed biofilms of high and medium density. Under the action of disinfectants, a significant decrease in the adhesive ability of microorganisms was noted. When interacting with Vulcan Max, the maximum SPA index of isolates did not exceed 1.9 MO/RBC, which indicates a decrease in their level of adhesiveness to a low level. The agent “Sviteco PIP Multi” demonstrated an even more pronounced effect, reducing the value of the indicated indicator for all isolates, except E. coli, B. subtilis, and B. megaterium, to a minimum level. In the last two cases, an increase in the average adhesion index from low to medium was noted. Similar changes were also found in the study of the erythrocyte participation coefficient. Before interaction with disinfectants, its value ranged from 63 to 98 %. Under the influence of Vulcan Max, this indicator decreased almost 2 times and ranged from 39 to 54 %. The agent “Sviteco PIP Multi” caused a decrease in this indicator by almost 2.2 times in all studied isolates, except for B. subtilis and B. megaterium, where its increase was noted by 1.5 times. According to the adhesiveness index, C. jejuni, S. salivarius, B. subtilis, B. megaterium, C. perfringens, P. mirabilis, and C. freundii were classified as medium, and E. faecium, E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae and E. coli were classified as highly adhesive. Under the action of the “Vulcan Max” agent, the adhesion index of all highly adhesive isolates and C. jejuni, S. salivarius, B. subtilis, and B. megaterium decreased to an average level in C. perfringens – to a low level, and in P. mirabilis and C. freundii – remained unchanged. After the interaction of the “Sviteco PIP Multi” agent with the studied isolates, the adhesion index of highly adhesive E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa, and E. coli, and the moderately adhesive P. mirabilis and C. freundii corresponded to the indicators of low-adhesive ones, E. faecium and K. pneumoniae and C. jejuni, S. salivarius and C. perfringens – were non-adhesive, and B. subtilis and B. megaterium from moderately adhesive ones became highly adhesive, since their index increased by 1.8 and 1.7 times. All the studied isolates could form biofilms. Under the influence of disinfectants, there was a decrease in biofilm-forming activity, which was more pronounced under the action of Sviteco PIP Multi, as evidenced by a decrease in the density of the formed microbial biofilms, with the further exception of B. subtilis and B. megaterium, which after interacting with it formed denser biofilms.

Key words: *isinfectant, adhesion, biofilm formation, field isolates.*

Аналіз адгезивних та біоплівкоутворюючих властивостей польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней за дії деззасобів “Sviteco PIP Multi” і “Вулкан Макс”

В. О. Мирончук✉, Р. А. Пеленьо

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Адгезія є критично важливою умовою для розвитку мікробів. Саме вона дозволяє їм закріплюватися на поверхнях певних об’єктів та отримувати поживні речовини для виживання, розмноження, а у наступному – формування біоплівок у яких мікроорганізми, порівняно з планктонними формами, демонструють підвищену стійкість до антимікробних агентів, у тому числі дезінфектантів. Метою роботи було дослідити вплив дезінфекційних засобів “Sviteco PIP Multi” і “Вулкан Макс” на адгезивну та біоплівкоутворюючу здатність польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней. Встановлено, що до дії на досліджувані ізоляти деззасобів середній показник адгезії варіювався від 1,4 до 5,8 мікроба на один еритроцит (МО/RBC), коефіцієнт участі еритроцитів – від 42 до 98 %, індекс адгезії – від 2,5 до 5,92, всі вони володіли біоплівкоутворюючою здатністю і формували біоплівки високо та середньої щільності. За дії дезінфектантів відмічено суттєве зниження адгезивної здатності мікроорганізмів. При взаємодії з Вулкан Максом максимальний показник СПА ізолятів не перевищував 1,9 МО/RBC, що вказує на зниження їх рівня адгезивності до низького. Засіб “Sviteco PIP Multi” продемонстрував ще вираженіший вплив, знизивши значення вказаного показника усіх, за виключенням E. coli, B. subtilis та B. megaterium, ізолятів до мінімального рівня. В останніх двох випадках навпаки відмічено підвищення середнього показника адгезії з низького до середнього рівня. Аналогічні зміни встановлено і при дослідженні коефіцієнта участі еритроцитів. До взаємодії з деззасобами його значення було в межах від 63 до 98 %. За впливу “Вулкан Максу” цей показник знизився практично у 2 рази та знаходився в межах від 39 до 54 %. Засіб “Sviteco PIP Multi” зумовив зниження даного показника практично у 2,2 раза у всіх досліджуваних ізолятів, окрім B. subtilis та B. megaterium, де відмічено його зростання у 1,5 раза. За показником індексу адгезивності C. jejuni, S. salivarius, B. subtilis, B. megaterium, C. perfringens, P. mirabilis і C. freundii було віднесено до середньо, а E. faecium, E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae та E. coli до високоадгезивних. За дії засобу “Вулкан Макс” індекс адгезивності усіх високоадгезивних ізолятів та C. jejuni, S. salivarius, B. subtilis, B. megaterium знизився до середнього рівня, у C. perfringens – до низького, а у P. mirabilis і C. freundii – залишився без змін. Після взаємодії засобу “Sviteco PIP Multi” із досліджуваними ізолятами за індексом адгезивності високоадгезивні E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa та E. coli та середньоадгезивні P. mirabilis і C. freundii відповідали показникам низькоадгезивних, E. faecium і K. pneumoniae та C. jejuni, S. salivarius і C. perfringens – не адгезивних, а B. subtilis і B. megaterium із середньоадгезивних стали високоадгезивними, оскільки їх індекс зріс у 1,8 та 1,7 раза. Для усіх досліджуваних ізолятів була властива здатність формувати біоплівки. За впливу дезінфектантів відбулося зниження біоплівкоутворюючої активності, яке було більш виражене за дії “Sviteco PIP Multi”, про що свідчить зниження щільності сформованих мікробних біофільмів, за черговим виключенням B. subtilis і B. megaterium, які після взаємодії з ним, сформували щільніші біоплівки.

Ключові слова: *деззасіб, адгезія, біоплівкоутворення, польові ізоляти*

Вступ

У сучасних умовах для безпечного розведення і вирощування тварин необхідно неухильно дотримуватися високих стандартів гігієни у приміщеннях, де їх утримують. Механізмом реалізації вказаних стандартів є санітарні заходи, основна мета яких полягає у зниженні ризику розвитку інфекційних хвороб, які зумовлюють загибель тварин, негативно впливають на продуктивність, а відтак, і на економічну ефективність виробництва (Robertson, 2020). Одним із ключових аспектів забезпечення санітарно-гігієнічного стану приміщень є використання дезінфекційних засобів, які повинні впливати не лише на чисельність мікроорганізмів, але й через вплив на біологічні властивості, такі як адгезивна та біоплівкоутворююча здатності, запобігати їх розвитку в майбутньому (Britsun et al., 2021; Butucel et al., 2022).

Критично важливою умовою для розвитку мікробів є адгезія, яка дозволяє їм закріплюватися на поверхнях певних об’єктів та отримувати поживні речовини для виживання і розмноження. Це початковий етап колонізації мікроорганізмами поверхонь, який відіграє важливу роль у наступному формуванні біоплівок (Vorobey et al., 2012; Guzhvynska et al., 2020).

Відомо, що мікроорганізми, які здатні формувати біоплівку, у порівнянні з планктонними формами, демонструють підвищену стійкість до антимікробних агентів, у тому числі дезінфектантів (Rather et al., 2021). Пов’язано це з утворенням полімерного матриксу, який захищає мікробні клітини від впливу хімічних та фізичних чинників (Derkach et al., 2016; Muhammad et al., 2020; Funari & Shen, 2022). У приміщеннях для утримання свиней, де існує постійна взаємодія між тваринами, мікрофлорою та навколишнім середовищем, формування біоплівок на поверхнях є значним викликом для забезпечення санітарного благополуччя (Wang et al., 2018).

Ряд авторів вказує на те, що типовими представниками мікробного складу приміщень для утримання свиней є різні мікроорганізми, зокрема бактерії родів *Escherichia*, *Staphylococcus* та *Pseudomonas* (Mohsenzadeh et al., 2021; Kaleva et al., 2023). *Це доволі стійкі мікроорганізми, які* володіють здатністю швидко прикріплюватися до поверхонь та утворювати стійкі біоплівки, що суттєво ускладнює їх знищення за допомогою звичайних засобів (Gunduz & Tuncel, 2006; Petrova & Sauer, 2012). Існує думка, що адгезивність мікроорганізмів і здатність формувати біоплівки може змінюватися під впливом різних чинників (Nechyporenko, 2019; Hemmati et al., 2021).

Тому, для вдосконалення технологій дезінфекції у тваринництві, а також для зниження ризиків поширення патогенних мікроорганізмів актуальним є проведення досліджень впливу дезінфекційних засобів на біологічні властивості, зокрема адгезивну та біоплівкоутворюючу здатності мікроорганізмів, що циркулюють у приміщеннях для утримання тварин.

Мета дослідження

Метою роботи було дослідити вплив дезінфекційних засобів "Sviteco PIP Multi" і "Вулкан Макс" на адгезивну та біоплівкоутворюючу здатність польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней.

Матеріал і методи досліджень

Матеріалом для дослідження були дезінфекційні засоби й основні групи польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для опоросу, дорощування поросят і утримання свиноматок ТзОВ "Еко Міт", розташованого в с. Батятичі Львівської області. Основною діючою речовиною експериментального дезінфектанту "Sviteco PIP Multi" (ТОВ НВП "Еко-Країна", Україна) та контрольного "Вулкан Макс" (Huvepharma, Болгарія) є четвертині амонієві сполуки. Особливість експериментального засобу полягає в тому, що до його складу за технологією Probiotic in Progress (PIP), у кількості по 5×10^7 КУО/мл, внесені бацилярні форми пробіотичних мікроорганізмів *Bacillus subtilis* та *Bacillus megaterium*.

Вивчення адгезивних і біоплівкоутворюючих властивостей польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней за дії дезінфікуючих засобів проводили *in vitro* у лабораторних умовах. Для дослідження робили суспензії чистих культур виділених мікроорганізмів у логарифмічній фазі їх росту із концентрацією клітин у них 1,5 × 10^8 КУО/мл. Кількість мікробних клітин у суспензії визначали за стандартом каламутності 0,5 МакФарланда (Kovalenko et al., 2019). Щоб встановити вплив дезінфектантів на досліджувані біологічні властивості ізольованих польових штамів мікроорганізмів суспензію чистих культур впродовж 10 хв витримували у взаємодії з деззасобами у суббактерицидних концентраціях, яка у Sviteco PIP Multi була в межах від 0,0023 до 0,018 %, а у Вулкан Максу – від 0,0035 до 0,026 %.

Оцінку здатності бактерій прикріплюватися до поверхні еритроцитів проводили методом Бриліса В. І. та співавторів з використанням комерційно доступних еритроцитів барана. Показниками, що характеризували адгезивні властивості ізолятів були середній показник адгезії (СПА), коефіцієнт участі еритроцитів в адгезії (КУЕ) та індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ), розрахунок яких проводили за формулами:

$$СПА = \frac{A}{B};$$

де: А – загальна кількість прикріплених мікроорганізмів; В – кількість еритроцитів, які аналізувалися.

$$КУЕ = \frac{A}{B}\times 100\%;$$

де: А – кількість еритроцитів із прикріпленими мікроорганізмами;

В – загальна кількість досліджуваних еритроцитів.

$$ІАМ = \frac{A}{B};$$

де: А – кількість прикріплених мікроорганізмів;

В – загальна кількість мікроорганізмів, що контактували з еритроцитами.

За значення СПА від 0 до 1,0 адгезивність вважали нульовою, від 1,01 до 2,0 – низькою, від 2,01 до 4,0 – середньою і понад 4,0 – високою. Згідно зі значенням показника індексу адгезивності досліджувані мікроорганізми поділяли на: не адгезивні – ІАМ яких був меншим або рівним 1,77; низькоадгезивні – з індексом адгезивності від 1,78 до 2,50, середньоадгезивні – від 2,51 до 4,0 і високоадгезивні – більше ніж 4,0.

Здатність утворювати ізольованими мікроорганізмами біоплівку визначали в одноразових стерильних пластикових чашках Петрі (Kuhtyn et al., 2020). Оцінку біоплівкоутворюючої здатності проводили за показником щільності сформованих біоплівок, який визначали за результатами фотоколориметрично дослідження промивного спиртового розчину. При оптичній щільності промивного спиртового розчину за довжини хвилі 570 нм до 0,5 од. щільність біоплівок вважали низькою, від 0,5 до 1,0 од. – середньою і понад 1,0 од. – високою.

Одержані числові результати обробляли статистично з використанням програм Microsoft Excel for Windows з визначенням середнього арифметичного (M), його похибки (m). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Дослідження адгезивних властивостей польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней (табл. 1) показало, що до дії на них дезінфектантів, середній показник адгезії становив від 1,4 до 5,8 мікроба до одного еритроцита, що свідчить про їх низьку, середню та високу адгезивність. Високою адгезивною здатністю володіли *E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, S. aureus, E. faecalis* та *E. faecium,* середньою – *C. freundii, P. mirabilis, S. salivarius* та *C. jejuni,* а низькою – *C. perfringens, B. subtilis* та *B. megaterium.*

За дії деззасобу "Вулкан Макс" встановлено вірогідне зниження СПА мікроорганізмів ($P < 0,01$; $P < 0,001$). Під час дослідження, не було виявлено жодного ізолята, який би володів високою чи середньою адгезивною здатністю. Максимальне значення досліджуваного показника становило 1,9 MO/RBC, що вказувало на те, що мікроорганізми, які володіли високим та середнім ступенем адгезії, після взаємодії із дезінфектантом проявили лише низьку, а такі як *C. perfringens, B. subtilis* та *B. megaterium,* що проявляли низьку – практично втратили здатність до прикріплення.

Таблиця 1

Середній показник адгезії польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней, M ± m, MO/RBC

Ізоляти	До дії дезінфектанту	За дії дезінфектанту	
		Вулкан Макс	Sviteco PIP Multi
E. coli	5,4 ± 0,16	1,9 ± 0,14**	1,2 ± 0,08**°°
K. pneumoniae	4,8 ± 0,26	1,4 ± 0,11**	0,7 ± 0,06**°°°
C. freundii	2,3 ± 0,09	1,1 ± 0,06**	0,8 ± 0,04**°°
P. mirabilis	2,8 ± 0,25	1,8 ± 0,09**	1,0 ± 0,10**°°°
P. aeruginosa	5,0 ± 0,46	1,75 ± 0,16**	0,95 ± 0,07**°°
C. perfringens	1,8 ± 0,16	1,0 ± 0,04*	0,5 ± 0,04**°°°
B. subtilis	1,4 ± 0,11	0,7 ± 0,09**	3,8 ± 0,24**°°°
B. megaterium	1,4 ± 0,06	0,9 ± 0,08**	3,5 ± 0,21**°°°
S. aureus	5,8 ± 0,42	1,9 ± 0,16**	1,0 ± 0,07**°°°
S. salivarius	2,6 ± 0,13	1,2 ± 0,11**	0,6 ± 0,04**°°°
E. faecalis	4,5 ± 0,38	1,7 ± 0,16**	0,8 ± 0,07**°°°
E. faecium	4,1 ± 0,34	1,5 ± 0,09**	0,5 ± 0,03**°°°
C. jejuni	3,9 ± 0,26	1,2 ± 0,08**	0,4 ± 0,05**°°°

Примітка: * – P < 0,01; ** – P < 0,001 порівняно до дії дезінфектанту; ° – P < 0,05; °° – P < 0,01; °°° – P < 0,001 Sviteco PIP Multi порівняно із “Вулкан Макс”

При взаємодії виявлених у приміщеннях для утримання свиней ізолятів із засобом “Sviteco PIP Multi” встановлено, що практично всі вони, за виключенням *E. coli, B. subtilis* та *B. megaterium,* втратили здатність прикріплюватися до певних об’єктів, бо середній показник адгезії у них не перевищував одиниці. *E. coli* проявила низький рівень адгезивності, оскільки значення досліджуваного показника у неї було в межах від 1,01 до 2,0 MO/RBC. На відміну від інших мікроорганізмів у *B. subtilis* та *B. megaterium,* за дії дезінфектанту, який у своєму складі містить спори аналогічних видів бактерій, відбулося зростання СПА відповідно з 1,4 ± 0,11 до 3,8 ± 0,24 та зі 1,4 ± 0,06 до 3,5 ± 0,21 MO/RBC, що засвідчило зміну їх адгезивності з низької на середню.

Аналізуючи результати дослідження коефіцієнта участі еритроцитів (КУЕ) в адгезії польових ізолятів мікроорганізмів, які виявлені в приміщеннях для утримання свиней (рис. 1), встановлено, що максимальні його значення були до дії на мікроорганізми дезінфікуючих засобів.

При цьому, найвищі показники відмічено у *C. jejuni та S. aureus* (98 %), *E. coli (*95 %), *P. aeruginosa* (94 %) і *K. pneumoniae* (93 %*)*, що свідчить про високу здатність цих мікроорганізмів до адгезії. Дещо нижчою участь еритроцитів була в адгезії *E. faecalis* (82 %)*, S. salivarius* (74 %) *і C. perfringens та P. mirabilis* (72 %), а найнижчою – в *E. faecium* (69 %), *C. freundii* (63 %), *B. megaterium* (43 %) і *B. subtilis* (43 %).

Після взаємодії ізолятів із дезінфектантами відмічено зниження коефіцієнта участі еритроцитів в адгезії, яке за дії Вулкан Максу та Sviteco PIP Multi для *C. jejuni було відповідно у 2 та 2,6 раза, для S. aureus – 1,9 та 2,1 раза*, *E. coli – 1,8 та 1,9 раза, P. aeruginosa – 2,1 та 2,2 раза і K. pneumoniae – 2 та 2,1 раза. Для E. faecalis* це зниження становило 1,7 і 1,8 раза, для *S. salivarius – 1,5 та 1,8 раза, C. perfringens – 1,4 та 1,9 раза, P. mirabilis* та *E. faecium – 1,4 та 1,5 раза* і *C. freundii – 1,5 та 1,6 раза* відповідно. У *B. megaterium* і *B. subtilis* встановлено незначне зниження коефіцієнта участі еритроцитів в адгезії за дії деззасобу “Вулкан Макс” та його зростання у 1,5 раза за впливу засобу “Sviteco PIP Multi”.

Як і середній показник адгезії та коефіцієнт участі еритроцитів індекс адгезивності польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней (рис. 2), також виявився найвищим до їх взаємодії з деззасобами.

Встановлено, що виявлені в приміщеннях ізоляти мікроорганізмів були середньо та високоадгезивними. До середньоадгезивних за показником індексу адгезивності, було віднесено *C. jejuni, S. salivarius, B. subtilis, B. megaterium, C. perfringens, P. mirabilis* і *C. freundii,* а до високоадгезивних – *E. faecium, E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae* та *E. coli.*

За дії засобу “Вулкан Макс” індекс адгезивності усіх високоадгезивних ізолятів виявився в межах від 3,6 до 3,89, що вказує на зниження їх адгезивності до середнього рівня. Своєю чергою, у *C. jejuni, S. salivarius, B. subtilis, B. megaterium* адгезивність знизилася до середньої, у *C. perfringens* – до низької, а у *P. mirabilis* і *C. freundii* – залишилася на тому ж рівні.

Вплив засобу “Sviteco PIP Multi” на індекс адгезивності був більш виражений, порівняно із засобом “Вулкан Макс”. Після його взаємодії із досліджуваними ізолятами високоадгезивні *E. faecalis, S. aureus, P. aeruginosa* та *E. coli* та середньоадгезивні *P. mirabilis* і *C. freundii* відповідали показникам низькоадгезивних, а *E. faecium* і *K. pneumoniae* та *C. jejuni, S. salivarius* і *C. perfringens* – не адгезивних мікроорганізмів. На відміну від вказаних ізолятів, індекс адгезії *B. subtilis* і *B. megaterium* за дії на них дезінфектанту, що містить у своєму складі спори мікроорганізмів цього ж виду, зріс відповідно у 1,8 та 1,7 раза, що, вчергове, доводить позитивний влив на їх адгезивні властивості засобу “Sviteco PIP Multi”.

З даних табл. 2 встановлено, що біоплівкоутворююча здатність була притаманна усім паличкоподібнім грамнегативним польовим ізолятам.

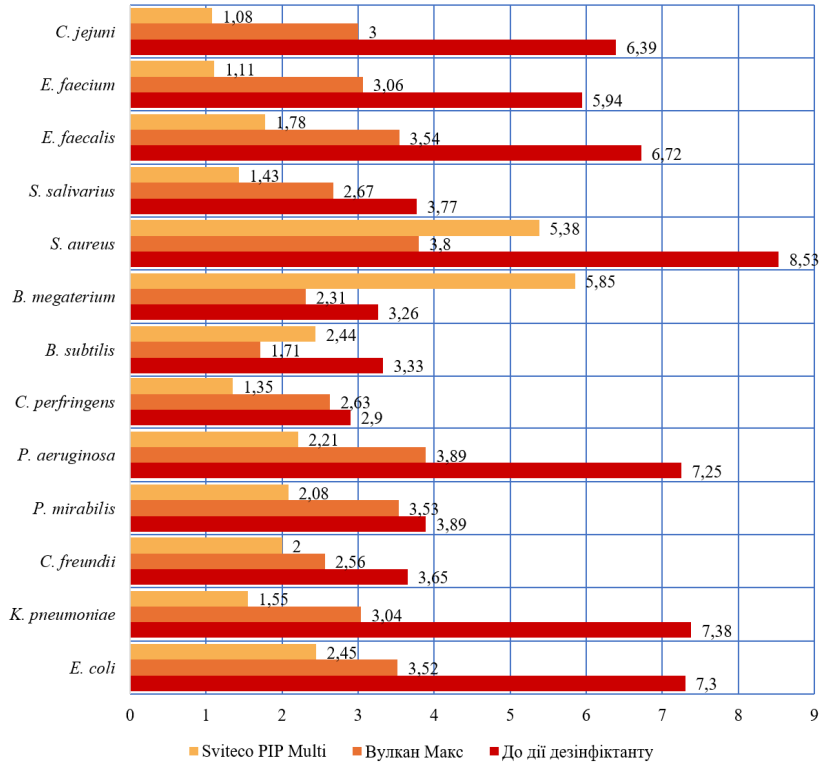


Рис. 1. Коефіцієнт участі еритроцитів (КУЕ) в адгезії польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней, %

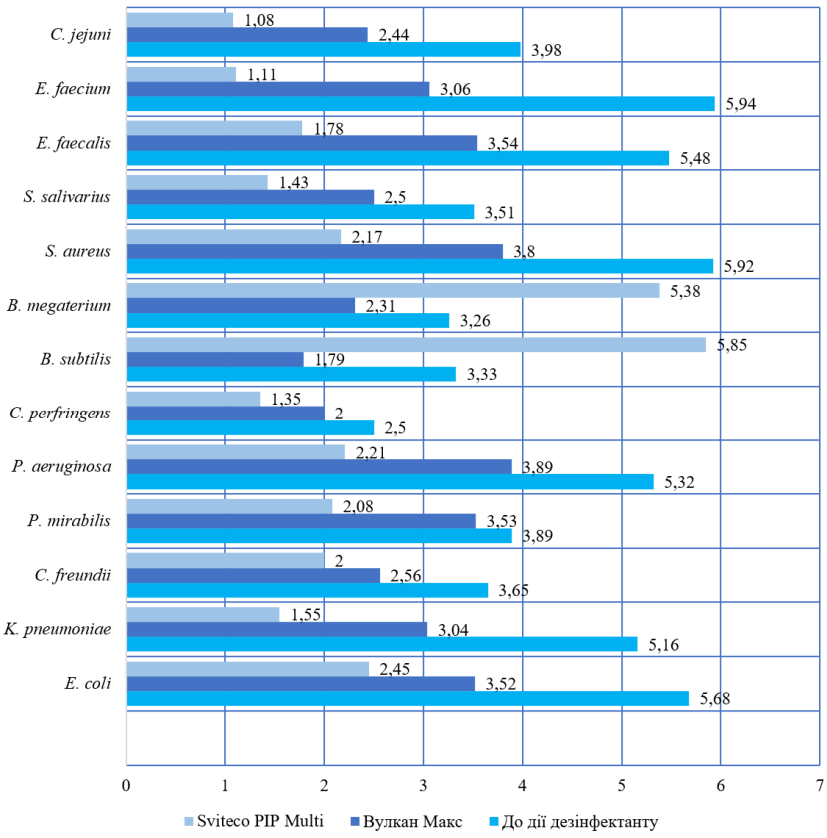


Рис. 2. Індекс адгезивності польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней

Таблиця 2

Оптична щільність промивного розчину та щільність біоплівок, сформованих паличкоподібними грамнегативними польовими ізолятами мікроорганізмів приміщень для утримання свиней, од. (M ± m, n = 5)

Ізоляти	Щільність біоплівок	Оптична щільність відмивної спиртової рідини		
		До дії дезінфектанту	За дії дезінфектанту	
			Вулкан Макс	Sviteco PIP Multi
E. coli	низька	–	0,32 ± 0,02***	0,15 ± 0,01***
	середня	–	–	–
	висока	1,54 ± 0,08	–	–
K. pneumoniae	низька	–	–	0,23 ± 0,01***
	середня	–	0,52 ± 0,04***	–
	висока	1,86 ± 0,11	–	–
C. freundii	низька	–	–	0,34 ± 0,02***
	середня	0,82 ± 0,04	0,51 ± 0,05**	–
	висока	–	–	–
P. mirabilis	низька	–	–	0,25 ± 0,02***
	середня	–	0,54 ± 0,04***	–
	висока	1,65 ± 0,14	–	–
P. aeruginosa	низька	–	–	0,36 ± 0,03***
	середня	–	0,61 ± 0,06***	–
	висока	2,21 ± 0,18	–	–

Примітка: порівняно до дії дезінфектанту * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

За винятком *C. freundii*, всі інші ізоляти формували мікробний біофільм високої щільності. Підтвердженням цього є те, що оптична щільність відмивної спиртової рідини була більшою за 1, бо знаходилася в межах від 1,54 ± 0,08 до 2,21 ± 0,18 од. За дії на досліджувані мікроорганізми дезінфікуючих засобів відмічено суттєве зниження оптичної щільності відмивної спиртової рідини, а відтак і щільності сформованих польовими ізолятами біоплівок.

Більш виражені ці зміни були за дії Sviteco PIP Multi де усі паличкоподібні грамнегативні ізоляти сформували біоплівку низької щільності. В той час, за дії прототипного засобу "Вулкан Макс", біофільм низької щільності сформували 20 % ізолятів, ще 20 % не змінило своєї біоплівкоутворюючої здатності, а 60 % – замість біоплівок високої щільності сформували середньої.

Більшість паличкоподібних грампозитивних польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней (табл. 3) до дії дезінфектантів формували біоплівки середньої щільності та лише *B. subtilis* було сформовано біоплівку високої щільності.

Таблиця 3

Оптична щільність промивного розчину та щільність біоплівок, сформованих паличкоподібними грампозитивними польовими ізолятами мікроорганізмів приміщень для утримання свиней, од. (M ± m, n = 5)

Ізоляти	Щільність біоплівок	Оптична щільність відмивної спиртової рідини		
		До дії дезінфектанту	За дії дезінфектанту	
			Вулкан Макс	Sviteco PIP Multi
C. perfringens	низька	–	0,45 ± 0,03**	0,24 ± 0,02***
	середня	0,68 ± 0,04	–	–
	висока	–	–	–
B. subtilis	низька	–	0,34 ± 0,03	–
	середня	–	–	–
	висока	1,06 ± 0,09	–	1,61 ± 0,06***
B. megaterium	низька	–	0,32 ± 0,02***	–
	середня	0,81 ± 0,07	–	0,92 ± 0,08
	висока	–	–	–

Примітка: порівняно до дії дезінфектанту * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Після дії Вулкан Максу усі ізоляти вказаної групи суттєво знизили свою біоплівкоутворюючу активність, оскільки сформовані ними біофільми були низької щільності. Експериментальний засіб "Sviteco PIP Multi", який у своєму складі містить спори пробіотичних мікроорганізмів, зумовив зниження біоплівкоутворюючої активності у *C. perfringens*, який замість середньої сформував біоплівку низької щільності й дещо підвищив досліджувану здатність у *B. subtilis* та *B. megaterium* оскільки оптична щільність відмивної спиртової рідини виявилася більшою відповідно на 51,9 та 13,6 %.

Кулясті та звивисті польові ізоляти (табл. 4), як і грамнегативні та грампозитивні паличкоподібні, до дії дезінфектантів формували біоплівки високої та середньої щільності тому, що оптична щільність відмивної спиртової рідини була в межах від 0,62 ± 0,04 до 1,85 ± 0,09 од.

Таблиця 4

Оптична щільність промивного розчину та щільність біоплівок, сформованих кулястими та звивистими польовими ізолятами мікроорганізмів приміщень для утримання свиней, од. (M ± m, n = 5)

Ізоляти	Щільність біоплівок	Оптична щільність відмивної спиртової рідини		
		До дії дезінфектанту	За дії дезінфектанту	
			Вулкан Макс	Sviteco PIP Multi
S. aureus	низька	–	0,48 ± 0,04***	0,26 ± 0,02***
	середня	–	–	–
	висока	1,85 ± 0,09	–	–
S. salivarius	низька	–	0,41 ± 0,02***	0,33 ± 0,02***
	середня	0,77 ± 0,03	–	–
	висока	–	–	–
E. faecalis	низька	–	0,44 ± 0,04	0,23 ± 0,01
	середня	–	–	–
	висока	1,76 ± 0,08	–	–
E. faecium	низька	–	0,47 ± 0,03	0,26 ± 0,01
	середня	–	–	–
	висока	1,74 ± 0,05	–	–
C. jejuni	низька	–	0,38 ± 0,03	0,23 ± 0,02
	середня	0,62 ± 0,04	–	–
	висока	–	–	–

Примітка: порівняно до дії дезінфектанту * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Після впливу дезінфікуючих засобів “Вулкан Макс” та “Sviteco PIP Multi” встановлено зниження оптичної щільності відмивної спиртової рідини відповідно до 0,38 ± 0,03 – 0,47 ± 0,03 та 0,23 ± 0,02 – 0,33 ± 0,02 од. Це свідчить про те, що обидва дезінфектанти зумовили значне зниження біоплівкоутворюючої активності у кулястих та звивистих ізолятів, через те, що сформована після взаємодії з ними біоплівка була низької щільності.

Висновки

1. За дії дезінфектантів у більшості польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней відбувається зниження середнього показника адгезії, коефіцієнта участі еритроцитів і індексу адгезії, що свідчить про ослаблення їх здатності прикріплюватися до поверхонь, виживати та колонізувати. Більш виражені ці зміни були за дії на досліджувані ізоляти експериментального засобу “Sviteco PIP Multi”, який у своєму складі містить бацилярні форми пробіотичних мікроорганізмів *Bacillus subtilis* та *Bacillus megaterium*. За його впливу, на відміну від інших, у польових ізолятів *Bacillus subtilis* та *Bacillus megaterium* встановлено зростання відповідно у 2,5 та 2,7 раза середнього показника адгезії, у 1,5 раза коефіцієнта участі еритроцитів і у 1,8 та 1,7 раза індексу адгезивності, що суттєво підвищує шанс мікроорганізмів саме цих видів першими колонізувати продезінфіковані об’єкти.

2. Дезінфектанти суттєво знизили біопівкоутворюючу активність польових ізолятів мікроорганізмів, виявлених у приміщеннях для утримання свиней. Сформовані останніми біоплівки були низької щільності, за винятком більшості паличкоподібних грамнегативних представників, які за впливу Вулкан Максу формували біофільми середньої щільності та *B. subtilis* і *B. megaterium,* що за дії Sviteco PIP Multi навіть дещо її підвищили.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

Britsun, V., Simurova, N., Popova, I., & Simurov, O. (2021). Modern chemical disinfectants and antiseptics. Part I. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 19(3), 3–14. DOI: 10.24959/ophcj.21.231997.

Butucel, E., Balta, I., McCleery, D., Morariu, F., Pet, I., Popescu, C. A., ... & Corcionivoschi, N. (2022). Farm biosecurity measures and interventions with an impact on bacterial biofilms. Agriculture, 12(8), 1251. DOI: 10.3390/agriculture12081251.

Derkach, S. A., Voronkina, I. A., Gabysheva, L. S., Krylova, I. A., & Kucaj, N. M. (2016). Vplyv antybiotykiv na bioplivkoutvorennja MSSA ta MRSA shtamamy stafilokoka. Infekcijni hvoroby, 4, 46–51. DOI: 10.11603/1681-2727.2016.4.7212 (in Ukrainian).

Funari, R., & Shen, A. Q. (2022). Detection and characterization of bacterial biofilms and biofilm-based sensors. ACS sensors, 7(2), 347–357. DOI: 10.1021/acssensors.1c02722.

Gunduz, G. T., & Tuncel, G. (2006). Biofilm formation in an ice cream plant. Antonie van Leeuwenhoek, 89(3–4), 329–336. DOI: 10.1007/s10482-005-9035-9.

Guzhvynska, S., Paliy, A., & Pavlichenko, O. (2020). Study of the level of adhesive activity of probiotic cultures at different storage periods. Veterinary Medicine: inter-departmental subject scientific collection, 106, 78–81. DOI: 10.36016/VM-2020-106-14.

Hemmati, F., Rezaee, M. A., Ebrahimzadeh, S., Yousefi, L., Nouri, R., Kafil, H. S., & Gholizadeh, P. (2021). Novel strategies to combat bacterial biofilms. Molecular biotechnology, 63(7), 569–586. DOI: 10.1007/s12033-021-00325-8.

Kaleva, M. D., Ilieva, Y., Zaharieva, M. M., Dimitrova, L., Kim, T. C., Tsvetkova, I., ... & Najdenski, H. (2023). Antimicrobial Resistance and Biofilm For-

mation of Escherichia coli Isolated from Pig Farms and Surroundings in Bulgaria. Microorganisms, 11(8), 1909. DOI: 10.3390/microorganisms11081909.

Kovalenko, V. L., Garkavenko, T. O., Gorbatjuk, O. I., Kozyc'ka, T. G., Garkavenko, V. M., & Ordyns'ka, D. O. (2019). Vyznachennja bakterycydnoi' aktyvnosti ta kontrolju vidsutnosti bakteriostatychnogo efektu dezinfikujuchyh zasobiv: metodychni rekomendacii' (in Ukrainian).

Kuhtyn, M. D., Kovalenko, V. L., Garkavenko, T. O., ta in. (2020). Metodychni rekomendacii' z vyznachennja bakterycydnoi' aktyvnosti dezinfikujuchyh zasobiv na bakterijah u bioplivkah (in Ukrainian).

Mohsenzadeh, A., Fazel, A., Bavari, S., Borji, S., Pourasghar, S., Azimi, T., & Sabati, H. (2021). Detecting of biofilm formation in the clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli: an evaluation of different screening methods. Journal of Current Biomedical Reports, 2(2), 56–61. DOI: 10.52547/JCBioR.2.2.56.

Muhammad, M. H., Idris, A. L., Fan, X., Guo, Y., Yu, Y., Jin, X., Qiu, J., Guan, X., & Huang, T. (2020). Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. Frontiers in microbiology, 11, 928. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00928.

Nechyporenko, O. V. (2019). Impact of disinfectants on bacterial adhesion. Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 12(2), 45–53.

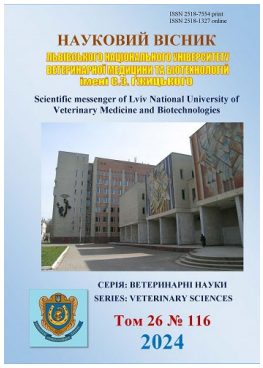
Petrova, O. E., & Sauer, K. (2012). Sticky situations: key components that control bacterial surface attachment. Journal of bacteriology, 194(10), 2413–2425. DOI: 10.1128/JB.00003-12.

Rather, M. A., Gupta, K., & Mandal, M. (2021). Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology], 52(4), 1701–1718. DOI: 10.1007/s42770-021-00624-x.

Robertson, I. D. (2020). Disease control, prevention and on-farm biosecurity: the role of veterinary epidemiology. Engineering, 6(1), 20–25. DOI: 10.1016/j.eng.2019.10.004.

Vorobey, E. S., Voronkova, O. S., & Vinnikov, A. I. (2012). Bakterial'ni bioplivky. Quorum sensing– “vidchuttja kvorumu” u bakterij v bioplivkah. Biosystems Diversity, 20(1), 13–22. DOI: 10.15421/011202 (in Ukrainian).

Wang, X., Zhang, H., & Jin, L. (2018). Microbial biofilms in pig production and strategies for their control. Veterinary Microbiology, 214, 41–47.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11632
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 631.227:644.1:636.592

Poultry house microclimate parameters as a possible etiological factor of keel "swelling" in turkeys

R. I. Fedyniak✉, R. A. Peleno

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 21.10.2024
Received in revised form 21.11.2024
Accepted 22.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-096-874-68-35
E-mail: romannafeduniak@ukr.net

Fedyniak, R. I., & Peleno, R. A. (2024). Poultry house microclimate parameters as a possible etiological factor of keel "swelling" in turkeys. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 220–227. doi: 10.32718/nvlvet11632

In poultry farming, to achieve maximum results, it is essential, in addition to proper feeding conditions, to maintain an optimal ratio between physical and chemical microclimate parameters in poultry houses. Any ratio violation can cause a decrease in poultry productivity, its natural resistance, and the development of various diseases. The work aimed to investigate the dynamics of microclimate parameters in premises for keeping turkeys during the production cycle, to determine their relationship with the development of keel "swelling" in birds, and to establish these factors' role in the specific pathology's etiology. According to the results of the conducted studies, it was established that the air temperature of poultry houses was the highest at the stage from planting to the 30th day of the production cycle and was in the range from 31.2 ± 0.34 to 33.1 ± 0.29 °C. From 31 to 60 days of cultivation, its decrease to 21.8–22 °C was noted. However, it exceeded the established hygienic standards for birds of this age period in LLC "Indykat" by 3.8 °C, in LLC "UPG-Invest" by 3.9, and MPP "Dobrobut" by 4.0 °C. In the third month, there was another decrease in the air temperature of the poultry houses by 3.3 – 4.8 °C compared to the previous period; however, in this case, the temperature was higher than the standard value in LLC "Indykat" by 1.5 °C, LLC "UPG-Invest" by 2.6 °C and MPP "Dobrobut" by 1.2 °C. The air temperature of the premises closest to the body's physiological needs was from 121 to 150 days of the production cycle. Still, even then, it exceeded the standard value by 0.5 – 0.8 ° C. The relative humidity of the air in the premises of three poultry farms was within hygienic standards and ranged from 62.3 to 67.8 %. In the first period of cultivation, the lowest moisture content in the air (62.3 ± 0.48 %) was recorded in the poultry houses of LLC "Indykat", and the highest (63.7 ± 0.62%) – in MPP "Dobrobut". It has been proven that the indicator of the deficit of air saturation with moisture exceeded the hygienic standard by 2 – 2.5 times from planting up to the 60th day of the production cycle. In the following periods, it exceeded the upper limit of hygienic requirements by 0.5–1 g/m^3. Its compliance (4.5 ± 0.16 g/m^3) was established from 121 to 150 days only in LLC "UPG-Invest." It was determined that the air velocity in the poultry houses of the experimental farms at different age periods of turkey breeding was in the range from 0.2 ± 0.01 to 0.6 ± 0.05 m/s. The highest air velocity in LLC "Indykat" was from 61 to 120 days of breeding, in LLC "UPG-Invest" – from 61 to 90 days, and in MPP "Dobrobut" – from 31 to 120 days. The ammonia content in the air of the poultry houses of the experimental farms in the period from planting to 30 days in all experimental farms was practically the same. It exceeded the hygienic norm by 4.3–4.7 mg/m^3. In the following periods, the value of this indicator in LLC "UPG-Invest" and MPP "Dobrobut" was practically at the same level and ranged from 15.1 to 15.4 mg/m^3. In the air of the premises of LLC "Indykat," an increase in NH3 content was established up to 90 days, maintenance at the same level up to 120, and a decrease up to 150 days, where it turned out to be lower, compared to the other two experimental farms. The carbon dioxide content in the air of poultry houses of all three experimental farms was within the MPC throughout the production cycle and ranged from 0.19 ± 0.03 to 0.26 ± 0.05 %. It was determined that with practically the same average parameters of the internal environment of poultry houses of experimental farms, the number of birds with "sneezing" was different and amounted to 13.1, 16.2, and 18.9 %. Such results indicate a minor role of physical and chemical factors of the microclimate in the etiology of keel "swelling" in turkeys.

Key words: *turkeys, keel "swelling", microclimate, air temperature, air humidity, oxygen saturation deficit, air velocity, carbon dioxide content, ammonia content.*

Параметри мікроклімату пташника, як можливий етіологічний чинник “наминів” кіля у індиків

Р. І. Фединяк✉, Р. А. Пеленьо

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

У птахівництві, для досягнення максимальних результатів, важливе значення, окрім належних умов годівлі, має дотримання у пташниках оптимального співвідношення між фізичними та хімічними параметрами мікроклімату. Будь-яке порушення співвідношення може стати причиною зниження продуктивності птиці, її природної резистентності та розвиток різного роду захворювань. Метою роботи було дослідити динаміку параметрів мікроклімату у приміщеннях для утримання індиків впродовж виробничого циклу, визначити їх взаємозв’язок із розвитком “наминів” кіля у птахів та встановити роль цих чинників в етіології зазначеної патології. За результатами проведених досліджень встановлено, що температура повітря пташників була найвищою на етапі, від посадки й до 30 доби виробничого циклу, та знаходилася в межах від 31,2 ± 0,34 до 33,1 ± 0,29 °С. У період з 31 по 60 добу вирощування відмічено її зниження до 21,8 – 22 °С, проте вона перевищувала встановлені гігієнічні норми для птахів цього вікового періоду в ТОВ “Індикат” на 3,8 °С, у ТОВ “УПГ-Інвест” – на 3,9 і МПП “Добробут” – на 4,0 °С. На третій місяць відбулося чергове зниження температури повітря пташників на 3,3 – 4,8°С, порівняно із попереднім періодом, однак і в цьому випадку, температура виявилася вищою за нормативне значення у ТОВ “Індикат” на 1,5 °С, ТОВ “УПГ-Інвест” – на 2,6 °С і МПП “Добробут” – на 1,2 °С. Найбільш наближеною до фізіологічних потреб організму температура повітря приміщень була зі 121 по 150 добу виробничого циклу, але і ту вона перевищувала значення нормативного показника на 0,5 – 0,8 °С. Відносна вологість повітря у приміщеннях трьох птахівничих господарств була в межах гігієнічних норм і становила від 62,3 до 67,8 %. У перший період вирощування найнижчий вміст у повітрі вологи (62,3 ± 0,48 %) фіксували у пташниках у ТОВ “Індикат”, а найвищий (63,7 ± 0,62 %) – в МПП “Добробут”. Доведено, що показник дефіциту насичення повітря вологою у 2 – 2,5 раза перевищував гігієнічну норму у період від посадки та до 60 доби виробничого циклу. В наступні періоди він на 0,5 – 1 г/м^3 перевищував верхню межу гігієнічних вимог, а його відповідність (4,5 ± 0,16 г/м^3) встановлено зі 121 по 150 добу лише у ТОВ “УПГ-Інвест”. Визначено, що швидкість руху повітря в пташниках дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків знаходилася в межах від 0,2 ± 0,01 до 0,6 ± 0,05 м/с. найвища швидкість руху повітря у ТОВ “Індикат” була з 61 по 120 добу вирощування, у ТОВ “УПГ-Інвест” – з 61 по 90 добу і в МПП “Добробут” – з 31 по 120 добу. Вміст у повітрі пташників дослідних господарств аміаку у період від посадки до 30 доби у всіх дослідних господарствах був практично однаковим і на 4,3 – 4,7 мг/м^3 перевищує гігієнічну норму. У наступні періоди, значення вказаного показника у ТОВ “УПГ-Інвест” та МПП “Добробут” знаходився практично на одному рівні й становив від 15,1 до 15,4 мг/м^3. У повітрі приміщення ТОВ “Індикат” встановлено зростання вмісту NH_3 до 90 доби, утримання на тому ж рівні до 120 і зниження до 150 доби, де він виявився нижчий, порівняно з двома іншими дослідними господарствами. Вміст вуглекислого газу у повітрі пташників усіх трьох дослідних господарств знаходився в межах ГДК впродовж усього виробничого циклу і був від 0,19 ± 0,03 до 0,26 ± 0,05 %. Визначено, що за практично однакових середніх показників параметрів внутрішнього середовища пташників дослідних господарств кількість птахів із “наминами” була різною і становила 13,1, 16,2 і 18,9 %. Такі результати вказують на незначну роль фізичних та хімічних факторів мікроклімату в етіології “наминів’ кіля в індиків.

Ключові слова: *індики, “намини” кіля, мікроклімат, температура повітря, вологість повітря, дефіцит насичення киснем, швидкість руху повітря, вміст вуглекислого газу, вміст аміаку.*

Вступ

Мікроклімат – це складний комплекс взаємопов’язаних фізичних, хімічних, біологічних та механічних факторів, які мають прямий чи опосередкований вплив на здоров’я та продуктивність тварин (Molodkovets & Zakharenko, 2016; Pavlichenko, 2016). Результатами багатьох досліджень доведено, що досягти максимальної продуктивності тварин можливо лише через забезпечення їм годівлі та умов утримання, які б повністю відповідали виду, віку й фізіологічному стану організму (Garmata, 2018; Stoyanovskyy et al., 2020; Karpenko, 2021; Wu et al., 2021). У процесі забезпечення належних умов утримання доволі важливим аспектом є підтримання оптимальних параметрів мікроклімату в приміщеннях. За даними М. Д. Кучерук, будь-яка невідповідність цих параметрів встановленим нормам може мати суттєвий вплив на організм, а контроль рівня цих змін, дозволяє цілеспрямовано впливати на певні реакції організму, зокрема на його резистентність (Kucheruk et al., 2018).

Відомо, що птахи є дуже чутливими до змін, як фізичних, так і хімічних параметрів мікроклімату. Невідповідність нормі досить часто є причиною зниження продуктивності та неспецифічної резистентності, розвитку захворювань і підвищення рівня загибелі тварин (Czarick et al., 2018). До прикладу, низькі температури можуть суттєво збільшити ризик захворювання птиці респіраторними хворобами, в той час, як високі, сприяючи перегріванню, зумовлюють у них стрес і пригнічення імунної системи (Levchenko, 2020; Rozlutskyi & Korniienko, 2020; Botnar, 2021). Підвищена вологість сприяє розвитку грибів і бактерій, які є етіологічними чинниками захворювання шкіри та дихальних шляхів, тоді як низька вологість призводить до сухості слизових оболонок, що робить птахів більш сприйнятливими до інфекцій (Nechyporenko et al., 2019; Manoilenko, 2020). Недостатнє або надмірне освітлення може порушувати циркадний ритм, впливаючи на відпочинок і активність птахів, а завищений рівень шкідливих газів у повітрі пташнику призводить до постійного подразнення дихальних шляхів, зниження імунітету, погіршення продуктивності, підвищення ризику захворювань тощо (Akyuz & Onbaşilar, 2019; Takeshima et al., 2019; England & Ruhnke, 2020; Trokhaniak et al., 2023).

Однією з нагальних проблем сучасного інтенсивного індиківництва є розвитку у птахів в ділянці кіля патологічних процесів, відомих як “намини”. Їх наявність негативно впливає на здоров'я, добробут і про-

дуктивність індиків, знижує якість м'ясної продукції та спричиняє значні економічні збитки. Нині практично недослідженою залишається роль у виникненні та розвитку цієї патології різних параметрів мікроклімату. Відсутність даних про можливі взаємозв'язки суттєво звужує розуміння етіології «наминів», що є ключовим аспектом у розробці ефективних заходів лікування, профілактики і мінімізації негативних наслідків (Komar, 2020; Feirchaild, 2021; Skliar et al., 2022).

Саме тому, проведення досліджень, спрямованих на визначення впливу параметрів мікроклімату пташників на етіологію "наминів" кіля у птахів, є важливим і актуальним завданням, оскільки отримані результати сприятимуть глибшому розумінню цієї проблеми, що, у свою чергу, дозволить розробити ефективні профілактичні заходи та вдосконалити санітарно-гігієнічні умови утримання індиків (Trokhaniak & Klendii, 2018; Moreno et al., 2019; Spodyniuk & Lis, 2020; Trokhaniak et al., 2020; Feirchaild, 2021; Trokhaniak et al., 2022; Trokhaniak et al., 2023).

Мета дослідження

Метою роботи було дослідити динаміку параметрів мікроклімату у приміщеннях для утримання індиків впродовж виробничого циклу, визначити їх взаємозв'язок із розвитком "наминів" кіля у птахів та встановити роль цих чинників в етіології зазначеної патології.

Матеріал і методи досліджень

Параметри мікроклімату пташників вивчали у виробничих умовах дослідних господарств ТОВ "Індикат", ТОВ "УПГ-Інвест" і МПП "Добробут", що розташовані в с. Кадубівці та с. Мамаївці Чернівецької області та с. Березділвці Львівської області. Дослідження проводили впродовж усього циклу вирощування індиків, за допомогою сертифікованих приладів, згідно до загально визнаних класичних методик державного стандарту ДСН 3.3.6.042-99 (DSN 3.3.6.042-99).

Для встановлення параметрів мікроклімату дані у пташниках фіксували і узагальнювали відповідно до різних вікових періодів птиці, а саме: від посадки до 30 доби, від 31 по 60 добу, від 61 по 90 добу, від 91 по 120 добу і від 121 по 150 добу. Температуру і відносну вологість повітря на рівні голів птиці вимірювали статичним психрометром Августа (Vysokos et al., 2003; Zakharenko & Zasiekin, 2017). Вміст двоокису вуглецю (CO_2) в приміщеннях визначали титрометрично методом В. Д. Прохорова (Demchuk et al., 2006), а концентрацію аміаку – універсальним газоаналізатора УГ-2 (Demchuk et al., 2006). Швидкість руху та охолоджуючу здатність повітря вимірювали кульовим кататермометром (Vysokos et al., 2003).

Отриманий числовий матеріал, наведений у таблицях, оброблений статистично з використанням табличного процесора Microsoft Excel for Windows, з визначенням середнього арифметичного (M), його похибки (m) та рівня вірогідності ($P \leq 0,05$) з використанням критеріїв вірогідності Стьюдента-Фішера (t).

Результати та їх обговорення

Температура у тваринницьких приміщеннях, зокрема у пташниках, формує рівень решти фізичних показників повітря. Нашими дослідженнями встановлено табл. 1, що у перший місяць вирощування індиків середня температура була у межах 31,2–33,1 °С. Найнижчою вона була у ТОВ "Індикат", де становила 31,2 ± 0,34 °С, на 0,9 °С вищою (32,1 ± 0,27 °С) у ТОВ "УПГ-Інвест" і найвищу температуру (33,1 ± 0,29 °С) фіксували у МПП "Добробут", що на 1,9 та 1,0 °С перевищувало температуру повітря у приміщеннях ТОВ "Індикат" та ТОВ "УПГ-Інвест". Треба відмітити, що температура повітря приміщень всіх трьох господарств була найвищою у період вирощування індичат до 30 добового віку.

На другий місяць вирощування, з 31 до 60 добового віку температуру повітря у пташниках закономірно знижують до 18 °С, що є необхідним для повноцінного росту і розвитку птиці. Проте, в ТОВ "Індикат" у цей віковий період вона була вищою на 3,8 °С, у ТОВ "УПГ-Інвест" – на 3,9 і МПП "Добробут" – на 4,0 °С.

Таблиця 1

Температура повітря пташників дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків, °С (M ± m, n = 60)

Вік птиці, діб	Господарства		
	ТОВ "Індикат"	ТОВ "УПГ-Інвест"	МПП "Добробут"
0–30	31,2 ± 0,34	32,1 ± 0,27*	33,1 ± 0,29*
31–60	21,8 ± 0,59	21,9 ± 0,66	22,0 ± 0,85
61–90	17,5 ± 0,79	18,6 ± 0,11	17,2 ± 0,17
91–120	17,4 ± 0,19	18,4 ± 0,15	17,1 ± 0,16
121–150	16,8 ± 0,15	16,5 ± 0,42	16,6 ± 0,29

Примітка: у цій та наступних таблицях статистично вірогідні різниці враховували порівняно з показниками ТОВ "Індикат": * – P < 0.05. Вибірки порівнювали в межах одного рядка

У період з 61 по 90 добу відмічено чергове зниження температури повітря у пташниках усіх дослідних господарств, яке, порівняно із попереднім періодом, у ТОВ "Індикат" становило 4,3 °С, у ТОВ "УПГ-Інвест" – 3,3 і МПП "Добробут" – 4,8 °С. Виходячи з потреби організму індиків у цей віковий період, температура повітря у пташниках ТОВ "Індикат" була завищеною на 1,5 °С, ТОВ "УПГ-Інвест" – на 2,6 °С і

МПП “Добробут” – на 1,2 °С. Найбільш оптимальною для птиці цієї вікової групи температура повітря була у пташниках ТОВ “Індикат” та МПП “Добробут”. Подібну ситуацію спостерігали і при вирощуванні 91 – 120-денної птиці.

З 121 по 150 добу виробничого циклу температура повітря приміщень була найбільш наближеною до фізіологічних потреб організму, проте і у цей період перевищувала значення нормативного показника на 0,5–0,8 °С.

Завищені показники температури повітря на всіх етапах дослідження впливали на тепловий баланс організму. Для збереження теплової рівноваги, за впровадженого у дослідних господарствах долівкового способу вирощування на підстилці, птиця змушена була менше рухалась.

Аналізом табл. 2 встановлено, що відносна вологість повітря у приміщеннях трьох птахівничих господарств була в межах гігієнічних норм і становила від 62,3 до 67,8 %. Найнижчий вміст у повітрі вологи фіксували у перший період вирощування, до 30-добового віку. Зокрема, у ТОВ “Індикат” досліджуваний показник становив 62,3 %, у приміщенні ТОВ “УПГ-Інвест” він був на 0,5 %, а у МПП “Добробут” на 1,4 % більшим. З віком птиці відносна вологість повітря у пташниках усіх господарств зростала, проте її значення були наближені до нижньої межі гігієнічної норми, яка становить 60–70 %. Показники відносної вологості повітря приміщень залишалися стабільними у всі вікові періоди вирощування птиці, а різниця між господарствами знаходилася в межах від 0,5 до 1 %. Найбільш відповідною гігієнічним вимогам і фізіологічним потребам організму вологість повітря була у приміщенні ТОВ “УПГ-Інвест” під час вирощування індиків віком від 121 до 150 діб, яка становила 67,8 %. У цей період значення вказаного показника у МПП “Добробут” і ТОВ “Індикат” було нижчим на 3,1 % та 3,8 % відповідно.

Таблиця 2

Відносна вологість повітря пташників дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків, % (M ± m, n = 60)

Вік птиці, діб	Господарства		
	ТОВ “Індикат”	ТОВ “УПГ-Інвест”	МПП “Добробут”
0–30	62,3 ± 0,48	62,8 ± 0,61	63,7 ± 0,62
31–60	63,9 ± 0,55	64,2 ± 0,57	65,2 ± 0,63
61–90	64,4 ± 0,58	65,1 ± 0,58	64,8 ± 0,55
91–120	66,4 ± 0,46	65,4 ± 0,58	64,7 ± 0,53*
121–150	64,0 ± 0,56	67,8 ± 0,33*	64,7 ± 0,58

Показник дефіциту насичення повітря вологою табл. 3, нерозривно пов’язаний із показником відносної вологості. Від посадки птиці й до 60 – добового віку дефіцит насичення перевищував гігієнічну норму у 2 – 2,5 раза. Найвище значення даного показника на цьому етапі вирощування індиків було у МПП “Добробут” де він становив 13,7 г/м^3 і на 9,2 г/м^3 перевищує норму. В ТОВ “Індикат” та ТОВ “УПГ-Інвест” цей показник був меншим відповідно на 0,8 та 0,3 г/м^3, а різниця із показником норми становила 8,4 і 8,9 г/м^3. З 31 по 60 добу виробничого циклу цей показник був більшим за норму на 2,7 г/м^3 в усіх господарствах. В наступні періоди дослідження дефіцит насичення повітря вологою був наближений до верхньої межі гігієнічних вимог, однак все ж таки перевищував її на 0,5–1 г/м^3. Відповідність вказаного показника була встановлена лише у ТОВ “УПГ-Інвест” на завершальному етапі вирощування індиків, зі 121 по 150 добу, де він становив 4,5 ± 0,16 г/м^3. У двох інших господарствах, навіть у цей період дефіцит насичення повітря вологою був на 0,5–0,7 г/м^3 більшим за нормативне значення.

Таблиця 3

Дефіцит насичення повітря пташників дослідних господарств вологою у різні вікові періоди вирощування індиків, г/м^3, (M ± m, n = 60)

Вік птиці, діб	Господарства		
	ТОВ “Індикат”	ТОВ “УПГ-Інвест”	МПП “Добробут”
0–30	12,9 ± 0,27	13,4 ± 0,31	13,7 ± 0,26*
31–60	7,2 ± 0,29	7,2 ± 0,31	7,2 ± 0,42
61–90	5,3 ± 0,22	5,6 ± 0,19	5,2 ± 0,12
91–120	5,0 ± 0,23	5,5 ± 0,11	5,2 ± 0,11
121–150	5,2 ± 0,19	4,5 ± 0,16*	5,0 ± 0,23

Швидкість руху повітря в пташниках дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків (табл. 4) була різною і знаходилася в межах від 0,2 ± 0,01 до 0,6 ± 0,05 м/с. У пташниках ТОВ “УПГ-Інвест” на початковому етапі повітря рухалося зі швидкістю 0,2 ± 0,01 м/с. У наступні два періоди встановлено збільшення швидкості руху повітря відповідно до 0,3 ± 0,02 та 0,4 ± 0,01 м/с. З 90 по 121 добу виробничого циклу швидкість руху повітря зменшилася до 0,3 ± 0,01 м/с і знову зросла до 0,5 ± 0,04 м/с на завершальному етапі виробництва.

Дещо іншою динаміка швидкості руху повітря була у пташниках двох інших дослідних господарств, в яких з 31 по 120 добу відмічено зростання досліджуваного

показника і його зменшення у кінці виробничого циклу. Зокрема, у МПП "Добробут" вказане зростання швидкості руху повітря становило 0,2 м/с і досягнувши 0,5 м/с не змінювалося впродовж наступних трьох періодів дослідження. У ТОВ "Індикат" швидкість руху повітря після 30 доби зросла до 0,4 ± 0,04 м/с, після 60 – до 0,6 ± 0,05 м/с і залишалася такою до 120 доби.

На завершальному етапі вирощування індиків, який тривав зі 121 по 150 добу, відмічено зниження швидкості руху повітря в пташниках обох господарств на 0,2 м/с і в МПП "Добробут" вона становила 0,3 ± 0,02 м/с, а в ТОВ "Індикат" 0,4 ± 0,03 м/с.

Важливим показником, який характеризує умови утримання та догляду за птахами є вміст у повітрі пташників аміаку. З даних представлених у табл. 5 встановлено, що у пташниках дослідних господарств у період від посадки й до 30 доби вирощування птиці вміст NH_3 у повітрі був практично однаковим і знаходився в межах від 14,3 ± 1,10 до 14,7 ± 1,11 мг/м^3, що перевищує гігієнічну норму на 4,3 – 4,7 мг/м^3.

Таблиця 4

Швидкість руху повітря в пташниках дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків, м/с (M ± m, n = 60)

Вік птиці, діб	Господарства		
	ТОВ "Індикат"	ТОВ "УПГ-Інвест"	МПП "Добробут"
0–30	0,3 ± 0,07	0,2 ± 0,01	0,4 ± 0,02
31–60	0,4 ± 0,04	0,3 ± 0,02*	0,5 ± 0,01*
61–90	0,6 ± 0,05	0,4 ± 0,01*	0,5 ± 0,03
91–120	0,6 ± 0,05	0,3 ± 0,01*	0,5 ± 0,02
121–150	0,4 ± 0,03	0,5 ± 0,04	0,3 ± 0,02*

Таблиця 5

Вміст NH_3 у повітрі пташників дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків, мг/м^3 (M ± m, n = 60)

Вік птиці, діб	Господарства		
	ТОВ "Індикат"	ТОВ "УПГ-Інвест"	МПП "Добробут"
0–30	14,4 ± 1,97	14,7 ± 1,11	14,3 ± 1,10
31–60	15,7 ± 1,51	15,1 ± 1,12	15,2 ± 1,23
61–90	15,8 ± 1,44	15,3 ± 1,12	15,1 ± 1,11
91–120	15,8 ± 1,08	15,1 ± 1,13	15,3 ± 1,14
121–150	14,9 ± 1,06	15,3 ± 1,11	15,4 ± 1,13

Закономірно, що зі збільшенням терміну утримання птиці вміст аміаку збільшувався, адже він був досить високий вже у перший місяць вирощування птахів. У наступні періоди, вміст аміаку зріс найбільше у повітрі приміщення для вирощування птиці ТОВ "Індикат", проте зі 121 – 150 добу він виявився нижчий, порівняно з двома іншими дослідними господарствами. У пташниках ТОВ "УПГ-Інвест" та МПП "Добробут" вміст аміаку з 31 доби й до завершення виробничого циклу знаходився практично на одному рівні та становив від 15,1 до 15,4 мг/м^3. Встановлені значення вмісту аміаку у повітрі приміщень для вікових груп птиці з 60 доби життя і старше повністю відповідають визначеним гігієнічним нормам.

Вміст вуглекислого газу у повітрі пташників усіх трьох дослідних господарств впродовж усього виробничого циклу (табл. 6) був у межах від 0,19 ± 0,03 до 0,26 ± 0,05 %.

Найнижчим цей показник був у повітрі приміщення ТОВ "УПГ-Інвест" у перший місяць вирощування птиці й становив 0,19 %, тоді як у двох інших господарствах вміст CO_2 був на 0,02 та 0,05 % вищим. Загалом в усі вікові періоди, в усіх господарствах вміст вуглекислого газу у повітрі приміщень не перевищував 0,26 % і знаходився в межах ГДК.

Аналізуючи результати середніх значень показників мікроклімату пташників за весь період вирощування індиків (табл. 7) встановлено, що у дослідних господарствах вони не суттєво відрізнялися.

Таблиця 6

Вміст CO_2 у повітрі пташників дослідних господарств у різні вікові періоди вирощування індиків, % (M ± m, n = 60)

Вік птиці, діб	Господарства		
	ТОВ "Індикат"	ТОВ "УПГ-Інвест"	МПП "Добробут"
0–30	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,03	0,24 ± 0,04
31–60	0,24 ± 0,05	0,23 ± 0,04	0,24 ± 0,06
61–90	0,25 ± 0,04	0,22 ± 0,03	0,26 ± 0,06
91–120	0,21 ± 0,04	0,25 ± 0,03	0,22 ± 0,04
121–150	0,25 ± 0,06	0,21 ± 0,04	0,26 ± 0,05

Таблиця 7

Середні значення показників мікроклімату пташників дослідних господарств та відсоток ураженої птиці "наминами" кіля від загального поголів'я (M ± m, n = 60)

Показники	Господарства		
	ТОВ "Індикат"	ТОВ "УПГ-Інвест"	МПП "Добробут"
Температура повітря, °С	20,9 ± 2,72	21,5 ± 2,79	21,2 ± 3,13
Абсолютна вологість, г/м^3	12,6 ± 2,30	13,2 ± 2,42	13,2 ± 2,87
Відносна вологість,%	64,2 ± 0,66	65,1 ± 0,82	64,6 ± 0,25
Дефіцит насичення, г/м^3	7,1 ± 1,50	7,2 ± 1,60	7,3 ± 1,66
Швидкість руху повітря, м/с	0,5 ± 0,06	0,3 ± 0,05*	0,4 ± 0,04
NH_3, мг/м^3	15,3 ± 0,29	15,1 ± 0,11	15,1 ± 0,20
CO_2, %	0,23 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,24 ± 0,01
Відсоток ураженої птиці, (n = 30)	16,2	13,1	18,9

Зокрема, температура повітря була в межах від 20,9 ± 2,72 до 21,5 ± 2,79 °С, його абсолютна вологість – від 12,6 ± 2,30 до 13,2 ± 2,87 г/м^3, відносна вологість – від 64,2 ± 0,66 до 65,1 ± 0,82 %, дефіцит насичення – від 7,1 ± 1,50 до 7,3 ± 1,66 г/м^3, швидкість руху повітря – від 0,3 ± 0,05 до 0,5 ± 0,06 м/с, вміст аміаку – від 15,1 ± 0,11 до 15,3 ± 0,29 мг/м^3 і вміст вуглекислого газу – від 0,22 ± 0,01 до 0,24 ± 0,01 %.

Всупереч відсутності суттєвої різниці між показниками мікроклімату у приміщеннях де утримувалася птиця, кількість індиків із "наминами" кіля у дослідних господарствах виявилася різною. Найменше таких птахів (13,1 %) було виявлено у ТОВ "УПГ-Інвест", на 3,1 % більше у ТОВ "Індикат" і на 5,7 % більше у МПП "Добробут".

Висновки

1. Результати проведених досліджень свідчать, що у птахівничих приміщеннях дослідних господарств не в усі періоди вирощування індиків параметри мікроклімату відповідали санітарно-гігієнічним вимогам. Зокрема, значно завищеною за фізіологічну потребу організму в усі періоди дослідження, за винятком кінцевого етапу, була температура повітря. Зі зростанням терміну вирощування птахів відмічено закономірне зростання значення показника відносної вологості, яке все не перевищило 68 %, що забезпечило високі показники дефіциту насичення повітря вологою. Концентрація аміаку в повітрі пташників була дещо завищеною у першій половині технологічного циклу, в той час, як вміст вуглекислого газу в усі вікові періоди, в усіх господарствах відповідав його гранично допустимій концентрації.

2. Встановлено, що за відсутності суттєвих різниць у показниках мікроклімату у приміщеннях для утримання птиці, кількість індиків із "наминами" кіля виявилася різною і різниця становила 3,1–5,8 % від загального поголів'я. Одержані дані вказують на відсутність, або не суттєве значення параметрів мікроклімату пташників у розвитку вище згаданої патології.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

Akyuz, H. C., & Onbaşilar, E. (2019). Light wavelength on different poultry species. Worlds Poultry Science Journal, 74(1), 79–88. DOI: 10.1017/S0043933917001076.

Bernyk, I. M., Novhorodska, N. V., Solomon, A. M., Ovsiienko, S. M., & Bondar, M. M. (2022). Innovatsiini tekhnolohii kharchovykh vyrobnytstv: monohrafiia. Vinnytsia: Vydavets FOP Kushnir YuV. URL: http://repository.vsau.org/getfile.php/32594.pdf (in Ukrainian).

Boltianska, N. I., Manita, I. Yu., & Komar, A. S. (2021). Justification of the energy saving mechanism in the agricultural sector. Engineering of nature management, 1(19), 7–12. DOI: 10.37700/enm.2021.1(19).7.

Botnar, A. T. (2021). Optymizatsiia tekhnolohii vyroshchuvannia kurchat-broileriv na ptakhokompleksi «Molodizhnyi» v umovakh tovarystva z obmezhenoiu vidpovidalnistiu «Ahro-Oven» Dniprovskoho raionu Dnipropetrovskoi oblasti. Mahister. dyplomna robota: 204, Tekhnolohiia vyrobnytstva i pererobky produktsii tvarynnytstva. URL: https://dspace.dsau.dp.ua/handle/123456789/4020 (in Ukrainian).

Czarick, M., Teo, M. L., & Fairchild, B. (2018). Density Can Have More of an Affect on Body Temperatures Than Air Temperature. Poultry Housing Tips. URL: https://www.poultryventilation.com/wp-content/uploads/vol30n6.pdf.

Demchuk, M. V., Chornyi, M. V., Zakharenko, M. O., & Vysokos, M. P. (2006). Hihiiena tvaryn: pidruchnyk. 2-he vydannia. Kharkiv: Espada (in Ukrainian).

DSN 3.3.6.042-99. Sanitarni normy mikroklimatu vyrobnychykh prymishchen. DSaNPiN (Derzhavni Sanitarni Pravyla i Normy). Ministerstvo okhorony zdorovia (in Ukrainian).

England, A., & Ruhnke, I. (2020). The influence of light of different wavelengths on laying hen production and egg quality. Worlds Poultry Science Journal, 76(3), 443–458. DOI: 10.1080/00439339.2020.1789023.

Feirchaild, B. D. (2021). Efektyvne vyroshchuvannia ptytsi. Nashe ptakhivnytstvo, 2(74), 38–40. URL: https://agrotimes.ua/article/efektyvne-vyroshhuvannya-ptyczi-3 (in Ukrainian).

Garmata, L. (2018). Adaptation of the physiological status of the quails for action of stress inclu-sion in the ration of feed addition «Primix Bionorm-K» and «Biovir». Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine

and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 20(83), 30–35. DOI: 10.15421/nvlvet8306.

Karpenko, O. V. (2021). Doslidzhennia vplyvu termorehuliatsii na orhanizm kurei. The 3rd International scientific and practical conference "European scientific discussions" (February 1-3, 2021) Potere della ragione Editore, Rome, Italy, 27–31. URL: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/9339/1/Методика%20оцінки%20структури.pdf (in Ukrainian).

Komar, A. (2020). Definition of priority tasks for agricultural development. Abstracts of XIV International Scientific and Practical Conference. "Multidisciplinary research". Bilbao, Spain, 431–433.

Kucheruk, M. D., Zasiekin, D. A., Ushkalov, V. O., Vyhovska, L. M., & Machuskyi O. V. (2018). Porivnialna kharakterystyka mikrobnoho fonu povitria ptashnykiv za riznykh system vyroshchuvannia kurchat. Naukovyi visnyk Natsionalnoho universytetu bioresursiv i pryrodokorystuvannia Ukrainy. Seriia: Veterynarna medytsyna, yakist i bezpeka produktsii tvarynnytstva, 285, 148–158 (in Ukrainian).

Kuzmenko, O. O., Yashcheritsyn, Ye. V., Ustynova, N. D., & Kotliarova, S. V. (2020). Metodychni vkazivky do laboratornoi roboty "Doslidzhennia mikroklimatu vyrobnychykh prymishchen" z kursu "Osnovy profesiinoi bezpeky ta zdorovia liudyny" dlia studentiv usikh spetsialnostei. Kharkiv : NTU "KhPI" (in Ukrainian).

Levchenko, I. S. (2020). Vplyv faktoriv tekhnolohichnoho stresu na produktyvnist silskohospodarskykh tvaryn. Intehratsiia osvity, nauky ta biznesu v suchasnomu seredovyshchi: zymovi dysputy: tezy dop. I Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii, 6-7 liutoho 2020 r.–Dnipro, 2, 241. URL: http://www.wayscience.com/wp-content/uploads/2020/02/TOM-2-Zbirnik-1-mizhnarodna-nauk-prakt-int.-konf-Winter-Debates-1.pdf#page=241 (in Ukrainian).

Manoilenko, Ye. V. (2020). Tvarynnytstvo. Navchalnyi posibnyk. Kropyvnytskyi (in Ukrainian).

Molodkovets, O., & Zakharenko, M. (2016). Microclimate livestock buildings and premises for loose–boxed maintenance, forsed and voluntary milking cows. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 18(4(72), 41–46. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/982.

Moreno, J., Casado, C., & Marugán, J. (2019). Improved discrete ordinate method for accurate simulation radiation transport using solar and LED light sources. Chemical Engineering Science, 205, 151–164. DOI: 10.1016/j.ces.2019.04.034.

Nechyporenko, O. L., Berezovskyi, A. V., Petrov, R. V., & Fotina, A. I. (2019). Doslidzhennia vydovoho skladu mikroflory v ptakhohospodarstvakh riznoho typu. Veterynarna biotekhnolohiia, 35, 100–109. DOI: 10.31073/vet_biotech35-12 (in Ukrainian).

Pavlichenko, E. V. (2016). The influence of abiotic factors on the hatching eggs and its subsequent development and resistance chickens. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 18(1), 124–131. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/103.

Rozlutskyi, I. M., & Korniienko, L. M. (2020). Orhanizatsiia provedennia veterynarnykh zakhodiv iz zahalnoi ta spetsyfichnoi profilaktyky zaraznykh khvorob ptytsi u ptakhohospodarstvi. Materialy Mizhnar. nauk.-prakt. konf. mahistrantiv "Aktualni problemy veterynarnoi medytsyny" (BNAU, 20 lystopada 2020 r.). Bila Tserkva, 88–90. URL: https://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/6181 (in Ukrainian).

Skliar, O. H., Skliar, R. V., & Boltianskyi, B. V. (2022). Porivnialnyi analiz system ventyliatsii v ptakhivnytstvi. Zbirnyk tez dopovidei XKhIII Mizhnarodnoi naukovoi konferentsii «Suchasni problemy zemlerobskoi mekhaniky» (16–18 zhovtnia 2022 roku). MON Ukrainy, NUBIP Ukrainy, Zhytomyrskyi ahrotekhnichnyi fakhovyi koledzh. Kyiv. Zhytomyr, 123–126. URL: http://www.tsatu.edu.ua/tstt/wp-content/uploads/sites/6/zbirnyk-konf-vasylenko-2022-123-126.pdf (in Ukrainian).

Spodyniuk, N., & Lis, A. (2020). Research of temperature regime in the module for poultry growing. Lecture Notes in Civil Engineering, 100, 451–458. DOI: 10.1007/978-3-030-57340-9_55.

Stoyanovskyy, V., Shevchuk, M., & Kolomiiets, I. (2020). Physiological state of the broiler chickens organism on the background of combined stress and additive of humic acids and probiotic. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 22(97), 157–161. DOI: 10.32718/nvlvet9725.

Takeshima, K., Sparling, B., & Hanion, C. L. (2019). Spectrum Lighting During Pullet Rearing and Its Impact on Subsequent Production Performance in Layers. The Journal of Applied Poultry Research, 28(4), 1262–1278. DOI: 10.3382/japr/pfz094.

Trokhaniak, V. I., Rogovskii, I. L., Titova, L. L., Dziubata, Z. I., Luzan, P. H., & Popyk, P. S. (2020). Using CFD simulation to investigate the impact of fresh air valves on poultry house aerodynamics in case of a side ventilation system. INMATEH – Agricultural Engineering, 62(3), 155–164. URL: https://api.inmateh.eu/public/uploads/62-16-N216-Trokhaniak-V.I.9e3961d9-c716-4634-939d-fa29b33f7223.pdf.

Trokhaniak, V. I., Spodyniuk, N. A., Trokhaniak, O. M., Shelimanova, O. V., Luzan, P. H., & Luzan, O. R. (2022). Investigation of the influence of exhaust fan's location on the upper line on poultry house aerodynamics with the use of CFD. INMATEH – Agricultural Engineering, 67(2), 425–432. DOI: 10.35633/inmateh-67-43.

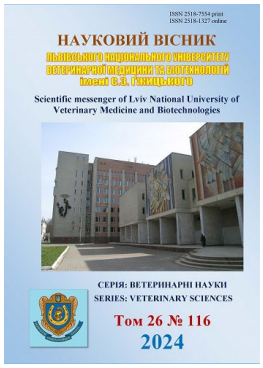
Trokhaniak, V., & Klendii, O. (2018). Numerical simulation of hydrodynamic and heat-mass exchange processes of a microclimate control system in an industrial greenhouse. Bulletin of the Transilvania University of Brasov, Series II: Forestry, Wood Industry, Agricultural Food Engineering, 11(60(2), 171–184. URL: https://webbut.unitbv.ro/index.php/Series_II/article/view/702.

Trokhaniak, V., Spodyniuk, N., Lendiel, T., Luzan, P., Mishchenko, A., Tarasenko, S., Popa, L., & Ionita, C. (2023). Investigation of an improved side ventilation system in a poultry house using CFD. INMATEH – Agricultural Engineering, 69(1), 384–393. DOI: 10.35633/inmateh-69-11.

Vysokos, M. P., Chornyi, M. V., & Zakharenko, M. O. (2003). Praktykum dlia laboratorno-praktychnykh zaniat z hihiieny tvaryn. Navchalnyi posibnyk dlia pidhotovky fakhivtsiv z napriamkiv 1302 "Zooinzheneriia" i 1305 "Veterynarna medytsyna" v ahrarnykh vyshchykh navchalnykh zakladakh. Kharkiv (in Ukrainian).

Wu, Y., Huang, J., Quan, S., & Yang, Y. (2021). Light regimen on health and growth of broilers: an update review. Poultry Science, 101(1), 101545. DOI: 10.1016/j.psj.2021.101545.

Zakharenko, M. O., & Zasiekin, D. A. (2017). Laboratornyi praktykum do provedennia laboratornykh zaniat z dystsypliny "Veterynarna sanitariia ta hihiiena". Kyiv: NUBIP (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11633
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:619.661

The effect of milk thistle (Silybum marianum), methionine, tocopherol acetate, and ascorbic acid in a feed supplement on rats' morphological and biochemical blood parameters under carbon tetrachloride poisoning

Ya. V. Lerchuk✉, A. K. Tkach, V. O. Kruk, B. V. Gutyj, I. I. Khariv, R. O. Vasiv, A. V. Vyniarska, N. M. Slobodiuk, T. V. Martyshuk, U. M. Vus, M. I. Shkil, Kh. Ya. Leskiv

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 23.10.2024
Received in revised form 25.11.2024
Accepted 26.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-068-041-42-03
E-mail: discoverytdm@gmail.com

Lerchuk, Ya. V., Tkach, A. K., Kruk, V. O., Gutyj, B. V., Khariv, I. I., Vasiv, R. O., Vyniarska, A. V., Slobodiuk, N. M., Martyshuk, T. V., Vus, U. M., Shkil, M. I., & Leskiv, Kh. Ya. (2024). The effect of milk thistle (Silybum marianum), methionine, tocopherol acetate, and ascorbic acid in a feed supplement on rats' morphological and biochemical blood parameters under carbon tetrachloride poisoning. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 228–235. doi: 10.32718/nvlvet11633

The article presents the research results on the feed supplement "Silimevit" effect on the morphological blood parameters and protein-synthesizing function of the liver in rats under carbon tetrachloride intoxication. The study used a classical model of subcellular hepatocyte membrane damage and oxidative stress development induced by carbon tetrachloride exposure. The experiment was conducted on sexually mature male Wistar rats weighing 180–200 g, kept on a standard diet at the institute's vivarium of the State Scientific Research Control Institute of Veterinary Drugs and Feed Additives. The animals were divided into three groups of 20 rats each: the control group – intact (healthy) animals first experimental group – rats exposed to carbon tetrachloride; second experimental group – rats exposed to carbon tetrachloride and treated with the "Silimevit" feed supplement. Experimental intoxication was induced by administering carbon tetrachloride twice (with a 48-hour interval) via intragastric administration at a dose of 0.1 ml per 100 g of body weight in the form of a 50 % oil solution. The second experimental group received the "Silimevit" supplement at a dose of 0.1 g per 100 g of body weight with food for 30 days. "Silimevit" contains milk thistle fruits (Silybum marianum), selenium, methionine, and vitamins E and C. The study found that carbon tetrachloride intoxication disrupts the physiological balance of hematological parameters, as indicated by a decrease in red blood cell count, hemoglobin concentration, and hemoglobin content per erythrocyte, along with an increase in leukocyte count and hemoglobin mass per erythrocyte. Additionally, liver protein-synthesizing function was impaired in intoxicated animals. The results confirmed the positive effects of "Silimevit" on intoxicated rats, leading to the normalization of blood morphology and liver protein synthesis. By days 25 and 30 of the experiment, these parameters in the second experimental group were within physiological norms.

Key words: *toxicology, milk thistle, vitamins, Silimevit, carbon tetrachloride, blood.*

Вплив розторопші плямистої, метіфену, токоферолу ацетату та аскорбінової кислоти у складі кормової добавки на морфологічні та біохімічні показники крові щурів за умов отруєння тетрахлорметаном

Я. В. Лерчук✉, А. К. Ткач, В. О. Крук, Б. В. Гутий, І. І. Харів, Р. О. Васів, А. В. Винярська, Н. М. Слободюк, Т. В. Мартишук, У. М. Вус, М. І. Шкіль, Х. Я. Леськів

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

У статті наведено результати досліджень впливу кормової добавки "Силімевіт" на морфологічні показники крові та протеїнсинтезувальну функцію печінки щурів за умов інтоксикації тетрахлорметаном. У роботі було використано класичну модель ушкодження субклітинних мембран гепатоцитів та розвитку оксидаційного стресу на основі застосування тетрахлорметану. Дослідження проводили на білих статево-зрілих молодих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні інститутського віварію Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок. Тварин було поділено на три групи по 20 тварин у кожній: контрольна – інтактні тварини; перша дослідна група – щурі, ураженні тетрахлорметаном; друга дослідна група – щурі, ураженні тетрахлорметаном та яким застосовували кормову добавку "Силімевіт". Експериментальну інтоксикацію у тварин проводили шляхом дворазового (через 48 год) внутрішлункового введення тетрахлорметану в дозі 0,1 мл на 100 г маси тіла щура у вигляді 50 % олійного розчину. Другій дослідній групі за експериментального токсикозу впродовж 30 діб задавали кормову добавку "Силімевіт" в дозі 0,1 г на 100 г маси тіла разом із кормом. Кормова добавка "Силімевіт" у своєму складі містить плоди розторопші плямистої, метіфен та вітаміни Е і С. Встановлено, що за умов інтоксикації тетрахлорметаном порушується фізіологічний рівень гематологічних показників організму дослідних тварин. Про це вказує зменшення кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, концентрації гемоглобіну в еритроциті, збільшення кількості лейкоцитів та маси гемоглобіну в еритроциті. У інтоксикованих тварин також встановлено порушення протеїнсинтезувальної функції печінки дослідних тварин. На основі проведених досліджень встановлено позитивну дію кормової добавки «Силімевіт» на організм щурів, які були інтоксиковані тетрахлорметаном, що проявляється нормалізацією морфологічних показників крові та протеїнсинтезувальної функції печінки. На 25 і 30 доби досліду дані показники у крові щурів другої дослідної групи коливалися у межах фізіологічних величин.

Ключові слова: *токсикологія, розторопша плямиста, вітаміни, силімевіт, тетрахлорметан, кров.*

Introduction

In recent years, significant attention has been paid to studying the impact of adverse environmental factors on livestock health (Gutyj et al., 2016; Zaika et al., 2023; Krempa et al., 2023; Ostapyuk et al., 2024). Among the harmful exogenous factors negatively affecting the animal organism, heavy metals play a significant role, according to many researchers (Uetani et al., 2005; Pavan Kumar & Prasad, 2004; Nazaruk et al., 2015; Lavryshyn et al., 2019; Kraikivska et al., 2023). The mechanism of the main toxic effect of heavy metals is determined by their toxic action on the liver and their ability to enhance free radical oxidation while simultaneously oxidizing the sulfhydryl groups of proteins (Lavryshyn & Gutyj, 2019; Smychok et al., 2023).

Carbon tetrachloride poisoning in experimental animals, based on morphological and biochemical changes, closely resembles acute liver damage of various etiologies in humans and animals (Calabrese et al., 1996). Therefore, our study used a classical model of subcellular membrane damage in hepatocytes and the development of oxidative stress based on the application of carbon tetrachloride.

Carbon tetrachloride is easily absorbed through animals' and humans' gastrointestinal and respiratory tracts (Saba et al., 2010; Deniz et al., 2019; Ernst et al., 2020). The toxicant accumulates in tissues with high lipid content, such as adipose tissue, liver, and bone marrow (Lee et al., 2004). It is known that carbon tetrachloride is one of the most potent hepatotropic poisons, leading to destructive changes in liver parenchyma. It has been established that the introduction of carbon tetrachloride into the organism of laboratory animals leads to the development of oxidative stress, characterized by the activation of free radical lipid oxidation processes (Chala & Rusak, 2016; Khariv et al., 2017), which not only causes damage to hepatocytes but also results in changes in blood cells – the most mobile system of the organism (Ahmad et al., 2011; Martyshuk et al., 2016).

The intensive development of animal husbandry at the present stage requires new approaches to organizing the feeding of livestock and the introduction of modern feed additives, which are usually not used as feed in their pure form but are specifically added to feed or water to improve their quality, enhance productivity, and promote animal welfare (Kotsumbas & Hryniv, 2016; Gutyj et al., 2022; 2023).

To prevent the development of oxidative stress in animals, we used the feed additive "Silimevit" (a mixture of ground milk thistle fruits, methionine, sodium selenite, tocopherol acetate, and ascorbic acid). Due to the presence of flavonolignans of the "silymarin" group, vitamins, microelements, and other biologically active substances in the fruits of milk thistle, it exhibits antioxidant, hepatoprotective, and immunostimulatory pharmacological effects (Gutyj et al., 2019; Dang et al., 2022).

The homeostasis of the internal environment of animal organisms primarily depends on the interconnection of individual metabolic processes and the lability of the components involved in the overall system (Petrukh et al., 2015). Blood, as one of the biological fluids of the organism, responds to both quantitative and qualitative changes in its composition due to any exogenous or endogenous influences, making it a kind of biomarker that allows determining the general state of organs and systems and assessing the course of primary metabolic processes. Therefore, studying the morphological and biochemical parameters of blood is one of the informative methods that allows for determining the transition from a physiological to a pathological state in the organism.

Aim of the study

Our research aimed to investigate the effect of a feed supplement based on the fruits of milk thistle on the morphological and biochemical parameters of the blood of rats under the conditions of tetrachloromethane poisoning.

Material and methods

The experimental part of the study was conducted on laboratory animals in the vivarium of the State Scientific Research Control Institute of Veterinary Drugs and Feed Additives. Male Wistar rats were used for the experiments and divided into three groups, with 20 animals in each

group. The control group consisted of intact rats. The first and second experimental groups were administered carbon tetrachloride.

Experimental intoxication in the animals was carried out according to the method described by I.V. Matsyopa in our modification through two intragastric administrations of carbon tetrachloride at 48-hour intervals. The dosage was 0.1 ml per 100 g of body weight, using a 50 % oily carbon tetrachloride solution. The second experimental group (E_2) received the feed additive "Silimevit" at a dose of 0.1 g per 100 g of body weight along with the feed for 30 days following the experimental intoxication.

Blood samples for biochemical analysis were collected under ether anesthesia from the jugular vein on the experiment's fifth, tenth, twentieth, twenty-fifth, and thirtieth days.

The number of erythrocytes and leukocytes was counted using a Goryaev chamber according to the standard method. The hemoglobin level in the blood was determined using the cyanhemoglobin method with the FEK-M apparatus, based on the method of G. V. Derviz and A. G. Vorobyov. The hematocrit value was determined by centrifuging blood in micropipettes at 3000 rpm. The following red blood cell indices were calculated based on erythrocyte count, hemoglobin concentration, and hematocrit values using the appropriate formulas: mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) (Vlizlo et al., 2012).

The data were analyzed using the Statistica 6.0 software package. The statistical significance of differences was evaluated using Student's t-test. Results were considered significant when $P \leq 0.05$.

Results and discussion

In the experimental carbon tetrachloride poisoning, a decrease in the number of erythrocytes in the blood of the first experimental group was observed on the 5th day of the study, with a reduction of 12.1 %. On the 10th and 20th days of the study, the erythrocyte count in the blood of the first experimental group was the lowest, showing a decrease of 22.8 % and 26.7 %, respectively, compared to the control group (Table 1).

Upon administering the feed additive "Silimevit", the number of erythrocytes in the blood of the second experimental group of rats was higher than that of the first experimental group. However, it only reached the control values by the end of the study. The lowest erythrocyte count in the blood of the second experimental group occurred on the 5th day of the experiment. By the 20th day, the erythrocyte count in the second experimental group was higher than in the first experimental group, which had been subjected to experimental carbon tetrachloride intoxication.

Table 1

The number of erythrocytes in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", T/L (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	6.46 ± 0.149	5.68 ± 0.121**	5.91 ± 0.115*
The tenth	6.44 ± 0.120	4.97 ± 0.099***	5.97 ± 0.111*
The twentieth	6.47 ± 0.119	4.74 ± 0.121***	5.93 ± 0.095*
The twenty-fifth	6.48 ± 0.135	5.02 ± 0.110***	6.12 ± 0.114
The thirtieth	6.46 ± 0.124	5.10 ± 0.099***	6.40 ± 0.125

Note: in this and the following tables: probability level:* – P < 0.05;** – P < 0.01; *** – P < 0.001

In the intoxicated rats of the first experimental group, a decrease in hemoglobin content was observed compared to the intact animals. Specifically, on the 10th day of the study, the hemoglobin level in their blood decreased by 6.6 %, while on the 20th day, it decreased by 9.8 % compared to the control group values. On the 25th and 30th days of the study, the hemoglobin content gradually increased compared to the previous days; however, it remained at a low level compared to the control group (Table 2).

For an increase in the average volume of erythrocytes (Table 3) and the average content of hemoglobin in an erythrocyte (Table 4), a tendency to decrease the average concentration of hemoglobin in an erythrocyte (Table 5) was noted.

Table 2

Hemoglobin content in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", g/L (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	148.8 ± 1.57	150.3 ± 1.80	149.9 ± 1.40
The tenth	150.1 ± 1.65	140.2 ± 1.75*	148.4 ± 1.57
The twentieth	150.4 ± 1.34	135.6 ± 0.99***	153.6 ± 1.33
The twenty-fifth	149.5 ± 1.46	140.5 ± 1.04**	150.8 ± 1.47
The thirtieth	149.8 ± 1.55	141.4 ± 2.12*	150.5 ± 1.22

Table 3
The volume of erythrocytes in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silymevit", μm^3 (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	43.5 ± 1.15	51.8 ± 1.18**	49.4 ± 1.17*
The tenth	43.8 ± 1.18	61.6 ± 1.20***	49.9 ± 1.21**
The twentieth	43.4 ± 1.12	66.5 ± 1.15***	48.9 ± 1.25*
The twenty-fifth	43.2 ± 1.20	62.2 ± 1.17***	46.9 ± 1.13
The thirtieth	43.8 ± 1.15	60.2 ± 1.21***	44.5 ± 1.17

Table 4
The average content of hemoglobin in erythrocytes in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", pg (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	23.03 ± 1.41	26.46 ± 1.31	25.36 ± 1.22
The tenth	23.31 ± 1.32	28.21 ± 1.23*	24.86 ± 1.37
The twentieth	23.25 ± 1.28	28.61 ± 1.24*	25.90 ± 1.18
The twenty-fifth	23.07 ± 1.35	27.99 ± 1.30*	24.64 ± 1.39
The thirtieth	23.19 ± 1.37	27.73 ± 1.33	23.52 ± 1.32

These changes are probably related to the action of tetrachloromethane in the initial stages of the development of oxidative stress, and these changes are compensatory.

On the 10th and 20th days of the experiment, an increase in the hematocrit value was found in the blood of experimental rats of the first and second experimental groups (Table 6).

Table 5
The concentration of hemoglobin in erythrocytes in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", % (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	52.95 ± 1.34	51.12 ± 1.22	51.34 ± 1.29
The tenth	53.23 ± 1.28	45.82 ± 1.26**	49.80 ± 1.40
The twentieth	53.52 ± 1.30	43.05 ± 1.29**	52.97 ± 1.34
The twenty-fifth	53.39 ± 1.22	45.03 ± 1.35**	52.54 ± 1.38
The thirtieth	52.93 ± 1.35	46.06 ± 1.31**	52.81 ± 1.32

Table 6
The value of hematocrit in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silymevit", % (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	28.1 ± 0.68	29.4 ± 1.22	29.2 ± 0.99
The tenth	28.2 ± 0.72	30.6 ± 1.12	29.8 ± 1.02
The twentieth	28.1 ± 0.63	31.5 ± 1.23	29.0 ± 1.14
The twenty-fifth	28.0 ± 0.85	31.2 ± 1.09	28.7 ± 0.99
The thirtieth	28.3 ± 0.90	30.7 ± 1.20	28.5 ± 1.08

The increase in the number of leukocytes in the blood of rats from both experimental groups after the administration of tetrachloromethane results from the development of inflammatory processes in the body. It was found that in the blood of rats from the first experimental group, the number of leukocytes on the 10th day of the experiment increased by 25.7 %, while on the 20th day, it increased by 34.7 % compared to intact rats. In the blood of rats from the second experimental group, the number of leukocytes during these experiment periods was higher by 9.8 % and 7.4 %, respectively. On the 30th day of the experiment, the leukocyte count in the blood of the second experimental group returned to physiological levels (Table 7).

Table 7
The number of leukocytes in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", g/L (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	9.34 ± 0.760	10.76 ± 0.658	10.16 ± 0.841
The tenth	9.30 ± 0.810	11.69 ± 0.821	10.21 ± 1.106
The twentieth	9.32 ± 0.796	12.55 ± 1.157*	10.01 ± 1.310
The twenty-fifth	9.35 ± 0.960	12.12 ± 1.227*	9.85 ± 1.754
The thirtieth	9.36 ± 0.842	11.69 ± 0.974	9.43 ± 1.052

When studying the protein synthesis function of the liver, it was found that on the 10th day of the experiment, there was a decrease in the total protein content in the blood of the first experimental group by 8.1 % (Table 8). The lowest value of the measured indicator was observed in the blood of the first experimental group on the 20th day of the experiment, where it was 8.6 % lower than the control. The total protein content in the blood of rats in the second experimental group fluctuated within physiological ranges. The highest level was observed on the 30th day of the experiment, where it was 65.5 ± 1.61 g/L.

Disruption of the protein synthesis function of the liver in rats under conditions of tetrachloromethane poisoning was accompanied by a disturbance in the ratio of albumins to globulins in their blood. It was established that the decrease in total protein in the blood of the first experimental group of rats was simultaneously associated with a reduction in albumin levels and an increase in globulin levels. Specifically, on the 20th day of the experiment, the albumin content in the blood of the first experimental group decreased by 29.6 % (Table 9), while the globulin content increased by 2.6 % (Table 10).

Table 8
The content of total protein in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", g/L (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	65.2 ± 1.80	63.4 ± 1.59	64.3 ± 1.58
The tenth	65.4 ± 1.59	60.1 ± 1.87	64.5 ± 1.22
The twentieth	65.0 ± 1.63	59.4 ± 1.75*	63.8 ± 1.32
The twenty-fifth	65.3 ± 1.85	60.3 ± 1.65	64.7 ± 1.56
The thirtieth	65.2 ± 1.90	62.0 ± 1.84	65.5 ± 1.61

Table 9
The level of albumins in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", g/L (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	22.7 ± 1.26	20.0 ± 1.39	20.8 ± 1.50
The tenth	22.5 ± 1.32	16.2 ± 1.84*	21.2 ± 1.67
The twentieth	22.6 ± 1.28	15.9 ± 1.95*	21.4 ± 1.56
The twenty-fifth	22.7 ± 1.31	16.9 ± 1.65*	22.3 ± 1.65
The thirtieth	22.4 ± 1.33	17.8 ± 1.67	22.7 ± 1.74

Table 10
The content of globulins in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit", g/L (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	42.5 ± 1.40	43.4 ± 1.98	43.5 ± 1.85
The tenth	42.9 ± 1.68	43.9 ± 2.12	43.3 ± 2.02
The twentieth	42.4 ± 1.77	43.5 ± 1.85	42.4 ± 1.84
The twenty-fifth	42.6 ± 1.82	43.4 ± 1.99	42.4 ± 1.74
The thirtieth	42.8 ± 1.93	44.2 ± 2.06	42.8 ± 1.68

These studies indicate an albumin-globulin disproportion in the blood serum of intoxicated rats. As a result, the value of the A/G ratio on the 10th and 20th day of the experiment was 0.37 against 0.52 and 0.53 in the control group of rats (Table 11). Such a coefficient value indicates the inhibition of the protein synthesis function of rats' livers.

Table 11
A/G ratio in the blood of rats under conditions of oxidative stress and the effect of the feed additive "Silimevit" (M ± m; n = 5)

Research day	Groups of animals		
	control	experimental 1	experimental 2
The fifth	0.53 ± 0.02	0.46 ± 0.01*	0.48 ± 0.03
The tenth	0.52 ± 0.01	0.37 ± 0.03**	0.49 ± 0.02
The twentieth	0.53 ± 0.03	0.37 ± 0.02**	0.50 ± 0.03
The twenty-fifth	0.53 ± 0.03	0.39 ± 0.03*	0.53 ± 0.02
The thirtieth	0.52 ± 0.02	0.40 ± 0.03*	0.53 ± 0.01

So, based on our research, the positive effect of the feed additive "Silimevit" on the body of rats that were intoxicated with tetrachloromethane was established, which is manifested by the normalization of hematological indicators, as well as the protein synthesis function of the liver.

Conclusions

In the case of tetrachloromethane intoxication in rats, the hematopoietic function of the bone marrow is impaired, manifested by a decrease in the number of erythrocytes by 26.7 %, hemoglobin content by 9.8 %, hemoglobin concentration in erythrocytes by 19.6 %, an increase in the hemoglobin mass in erythrocytes by 22.9 %, and an increase in erythrocyte volume by 53.2 %.

In rats poisoned with tetrachloromethane, the liver's protein synthesis function is disturbed, evidenced by a significant decrease in the levels of total protein and albumins in their blood.

The positive effect of the feed supplement "Silymevit" on the body of rats intoxicated with tetrachloromethane was established, which is reflected in the normalization of the protein synthesis function of the liver.

During oxidative stress, feeding rats with the "Silymevit" supplement helped normalize the morphological blood parameters. On the 25th and 30th days of the experiment, the blood parameters of the second experimental group of rats were within the physiological ranges.

Acknowledgments

This scientific work was financially supported by the Ministry of Education and Science of Ukraine (0124U001085).

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Ahmad, M. K., Amani, S., & Mahmood, R. (2011). Potassium bromate causes cell lysis and induces oxidative stress in humanerythrocytes. Environmental Toxicology, 29(2), 138–145. DOI: 10.1002/tox.20780.

Calabrese, E., Leonard, D., & Zhao, X. (1996). Role of tissue repair in carbon tetrachloride hepatotoxicity in male and female Sprague-Dawley and Wistar rats. Int. J. Toxicol., 15, 62–69. DOI: 10.3109/10915819609008707.

Chala, I. V., & Rusak, V. S. (2016). Redox–potential and the state of peroxide oxidation of blood lipids in cows kept under ecologically unfavorable conditions. Scientific Messenger LNUVMBT named after S. Z. Gzhytskyj, 18(2(66), 197–201. DOI: 10.15421/nvlvet6640.

Dang, X., Cho, S., & Kim, I. H. (2022). Silybum marianum seed extract supplementation positively affects the body weight of weaned piglets by improving voluntary feed intake. Journal of Animal Science and Technology, 64(4), 696–706. DOI: 10.5187/jast.2022.e39.

Deniz, G. Y., Laloglu, E., Koc, K., & Geyikoglu, F. (2019). Hepatoprotective potential of Ferula communis extract for carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and oxidative damage in rats. Biotech Histochem, 94(5), 334–340. DOI: 10.1080/10520295.2019.1566831.

Ernst, L., Zieglowski, L., Schulz, M., Moss, M., Meyer, M., Weiskirchen, R., Palme, R, Hamann, M., Talbot, S. R., & Tolba, R. H. (2020). Severity assessment in mice subjected to carbon tetrachloride. Sci. Rep., 10, 15790. DOI: 10.1038/s41598-020-72801-1.

Gutyj, B. V., Binkevych, V., & Binkevych, O. (2016). Hematological changes of rats after cadmium toxicosis. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies, 18(1), 165–167. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/110.

Gutyj, B. V., Hariv, I. I., Guta, Z. A., Leskiv, K. Y., Todoriuk, V. B., Khymynets, P. S., & Martyshuk, T. V. (2023). The effect of cadmium on the immune status of young cattle and the effects of corrective factors. Agrology, 6(2), 45–48. DOI: 10.32819/021207.

Gutyj, B. V., Martyshuk, T. V., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. H., Bushueva, I. V., Hariv, I. I., Bilash, Y. P., Brygadyrenko, V. V., Turko, Y. I., & Radzykhovskyi, M. L. (2022). Effect of liposomal drug based on interferon and extract from Silybum marianum on antioxidative status of bulls against the background of contamination of fodders by cadmium and plumbum. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 13(4), 419–425. DOI: 10.15421/022255.

Gutyj, B. V., Varkholiak, I. S., Verveha, B. M., Martyshuk, T. V., & Leskiv, K. Y. (2023). The antioxi-dant protection system state of rats under experi-mental doxorubicin intoxication and the effects of correcting factors. Medical and Clinical Chemistry, 1, 34–41. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13714.

Gutyj, B., Hufriy, D., Hunchak, V., Khariv, I., Levkivska, N., & Huberuk, V. (2016). The influence of metisevit and metifen on the intensity of lipid per oxidation in the blood of bulls on nitrate load. Scientific

Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 18(3(70), 67–70. DOI: 10.15421/nvlvet7015.

Gutyj, B., Martyshuk, T., Khalak, V., Zezekalo, M., Omelchenko, O., Todoriuk, V., Khymynets, P., Vyslotska, L., Vus, U., & Prysiazhniuk, V. (2023). The influence of feed additive "Sylimevit" on indicators of the immune system of piglets at weaning. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medi-cine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(110), 104–109. DOI: 10.32718/nvlvet11017.

Gutyj, B., Stybel, V., Hariv, I., Maksymovych, I., Buczek, K., Staniec, M., Milczak, A., Bushueva, I., Kulish, S., Shcherbyna, R., & Samura, T. (2019). Influence Of Amprolinsile And Brovitacoccid On The Protein Synthesizing Function Of The Liver And Enzyme Activity In Turkey Blood Serum During Eimeria Invasion. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 10(2), 723−729. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/17998/1/%5B99%5D.pdf.

Khariv, M., Gutyj, B., Ohorodnyk, N., Vishchur, O., Khariv, I., Solovodzinska, I., Mudrak, D., Grymak, C., & Bodnar, P. (2017). Activity of the T- and B-system of the cell immunity of animals under conditions of oxidation stress and effects of the liposomal drug. Ukrainian Journal of Ecology, 7(4), 536–541. DOI: 10.15421/2017_157.

Khariv, I., Gutyj, B., Hunchak, V., Slobodyuk, N., Vynyarska, A., Sobolta, A., Todoriuk, V., Seniv, R. (2017). The influence of brovitatoxide in conjunction with milk thistle fruits on the immune system of turkeys for eimeriozic invasion. Scientific Messenger LNUVMBT named after S. Z. Gzhytskyj, 19(73), 163–168. DOI: 10.15421/nvlvet7334.

Kotsumbas, H. I., & Hryniv, M. I. (2016). The influence of feed additives on productivity hematological and immunological parameters of the broiler chicks blood. Scientific Messenger LNUVMBT named after S. Z. Gzhytskyj, 18(3(70), 157–160. DOI: 10.15421/nvlvet7037.

Kraikivska, H., Gutyj, B., Hunchak, A., Hunchak, V., Horalskyi, L., Sokulskyi, I., Martyshuk, T., Khariv, I., Slobodiuk, N., Demus, N., & Vus, U. (2023). Functional state and protein-synthesizing function of the liver of laying hens under conditions of cadmium loading. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(99), 171–175. DOI: 10.32718/nvlvet-a9928.

Krempa, N., Kozenko, O., Gutyj, B., Dvyliuk, I., Magrelo, N., Sus, H., Voroniak, V., Vysotskyi, A., Vus, U., & Martyshuk, T. (2023). The dynamics of the content of immunoglobulins in the blood serum of piglets according to the actions of immunostimulating agents. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 52–57. DOI: 10.32718/nvlvet11208

Lavryshyn, Y., & Gutyj, B. (2019). Protein synthesize function of bulls liver at experimental chronic cadmium toxicity. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 21(94), 92–96. DOI: 10.32718/nvlvet9417.

Lavryshyn, Y., Gutyj, B., Paziuk, I., Levkivska, N., Romanovych, M., Drach, M., & Lisnyak, O. (2019). The effect of cadmium loading on the activity of the enzyme link of the glutathione system of bull organ-ism. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 21(95), 107–111. DOI: 10.32718/nvlvet9520.

Lee, J. Y., Lee, J. H., & Kim, H. J. (2004). The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCI4-induced oxidative stress of subcellular level. Arch. Pharm. Res., 27(3), 340–345. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089041.

Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., & Vishchur, O. I. (2016). Level of lipid peroxidation products in the blood of rats under the influence of oxidative stress and under the action of liposomal preparation of ''Butaselmevit'', Biological Bulletin of Bogdan Chmelnitskiy Melitopol State Pedagogical University, 6(2), 22–27. DOI: 10.15421/201631.

Nazaruk, N., Gutyj, B.V., & Hufriy, D. (2015). Influence of metifen and vitamix se on the activity of aminotransferases of bulls blood serum at cadmium nitrate loading. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies, 17(1), 121–126. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/231.

Ostapyuk, A., Gutyj, B., Kozenko, O., Dvyliuk, I., Shcherbatyi, A., Martyshuk, T., Magrelo, N., Klym, H., Krempa, N., Vus, U., & Vysotskyi, A. (2024). The influence of milk thistle, metiphene, and sylimevit on the protein synthesis function of the liver of laying hens under cadmium load. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(115), 57–63. DOI: 10.32718/nvlvet11508.

Pavan Kumar, G., & Prasad, M. N. V. (2004). Cadmium-Inducible Proteins in Ceratophyllum demersum L. (a Fresh Water Macrophyte): Toxicity Bioassays and Relevance to Cadmium Detoxification. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 73(1), 174–181. DOI: 10.1007/s00128-004-0410-4.

Petrukh, I. M., Simonov, M. R., & Vlizlo, V. V. (2015). Mineralnyi homeostaz u koriv, khvorykh na ketoz, za likuvanni preparatom «remivital». Naukovyi visnyk LNU veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii. Seriia: Veterynarni nauky, 17(2), 183–188. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/486 (in Ukrainian).

Saba, A. B., Oyagbemi, A. A., & Azeez, O. I. (2010). Amelioration of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and haemotoxicity by aqueous leaf extract of Cnidoscolus aconitifolius in rats. Nig. J. Physiol. Sci., 25(2), 139–147. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314953.

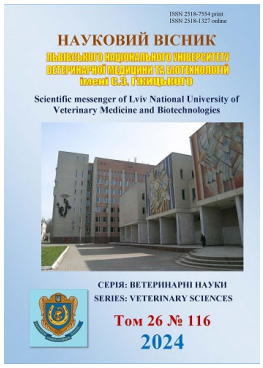
Smychok, L., Gutyj, B., Sachuk, R., Khalak, V., Ilchyshyn, M., Vus, U., Stadnytska, O., Todoriuk, V., Martyshuk, T., Sobolta, A., Vysotskyi, A., & Magrelo, V. (2023). System of antioxidant protection of young cattle under cadmium load. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences, 25(99), 182–189. DOI: 10.32718/nvlvet-a9930.

Uetani, M., Kobayashi, E., Suwazono, Y., Okubo, Y., Honda, R., Kido, T., & Nogawa, K. (2005). Selenium, Cadmium, Zinc, Copper, and Iron Concentrations in Heart

and Aorta of Patients Exposed to Environmental Cadmium. Bulletin of Environmental Contamina-tion and Toxicology, 75(2), 246–250. DOI: 10.1007/s00128-005-0744-6.

Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., & Raty`ch, I.B. (2012). Laboratorni metody` doslidzhen` u biologiyi, tvary`nny`cztvi ta vetery`narnij medy`cy`ni : dovidny`k. L`viv : Spolom (in Ukrainian).

Zaika, S., Kot, T., Guralska, S., Khomenko, Z., & Dubovyi, A. (2023). Morphological changes in the adrenal glands of chickens under heat stress. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(110), 62–68. DOI: 10.32718/nvlvet11010.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11634
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 581.1:579.6:615.281.9

Secondary plant metabolites as an alternative to synthetic antimicrobial substances

A. Vyniarska✉

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 25.10.2024
Received in revised form 25.11.2024
Accepted 26.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-110-22-77
E-mail: alla.wynjarska@gmail.com

Vyniarska, A. (2024). Secondary plant metabolites as an alternative to synthetic antimicrobial substances. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 236–241. doi: 10.32718/nvlvet11634

Microbial resistance to antimicrobial drugs is becoming a serious threat worldwide. The mechanisms of bacterial resistance are spreading globally, making it difficult to treat common infectious diseases. The irrational use of antibiotics contributes to the accelerated development of microbial resistance. An alternative way of preventing and treating infectious diseases is through secondary plant metabolites. The use of medicinal plants for the treatment of infectious diseases in humans and animals has a long history dating back 10,000 years. Knowledge about plant properties has been passed down from generation to generation, forming the basis of traditional medicine in various cultures - from Ancient Egypt and India, to pre-Columbian America and Europe to the present day. Ancient texts such as Ayurveda, the Ebers Papyrus, the Berlin Papyrus, and Avicenna's treatises describe thousands of medicinal plants and their uses in humane and veterinary medicine. Given the problem of antibiotic resistance, scientists are actively researching secondary metabolites of plants as an alternative to synthetic antimicrobials. The use of biologically active substances of plant origin is becoming a promising area in the fight against resistant strains of microorganisms. Unlike synthetic antibiotics, no resistance to these compounds has been reported, and their ability to enhance the effect of antibiotics has been studied. Plants are used to study the mechanisms of horizontal transfer of resistance genes. Natural compounds have been shown to be effective in destroying biofilms of microorganisms, which opens up prospects for the development of new antibiotic strategies. The use of secondary plant metabolites may be the key to overcoming current challenges in the fight against resistant infections. Since the problem of microbial resistance affects humans, animals and the environment, its solution requires an integrated approach and cooperation of specialists from different sectors to overcome microbial resistance.

Key words: *secondary metabolites of plants, antimicrobial substances, microbial resistance.*

Вторинні метаболіти рослин, як альтернатива синтетичним протимікробним субстанціям

А. В. Винярська✉

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Резистентність мікроорганізмів до протимікробних препаратів стає серйозною загрозою у всьому світі. Механізми стійкості бактерій поширюються глобально, ускладнюючи лікування банальних інфекційних захворювань. Нераціональне використання антибіотиків сприяє прискоренню розвитку стійкості мікроорганізмів. Альтернативним шляхом профілактики та лікування інфекційних захворювань є вторинні метаболіти рослин. Використання лікарських рослин для лікування інфекційних захворювань людей та тварин має давню історію, яка сягає 10 000 років тому. Знання про властивості рослин передавалися від покоління до покоління, формуючи основу традиційної медицини в різних культурах – від Давнього Єгипту та Індії, цивілізацій доколумбової Америки та Європи до сьогоднішніх днів. У стародавніх текстах, таких як Аюрведа, папірус Еберса, Берлінський папірус та трактати Авіценни, описано тисячі лікарських рослин та способи їх застосування у гуманній та ветеринарній медицині. З огляду на проблему

антибіотикорезистентності, науковці активно досліджують вторинні метаболіти рослин як альтернативу синтетичним протимікробним препаратам. Використання біологічно активних речовин рослинного походження стає перспективним напрямком у боротьбі з резистентними штамами мікроорганізмів. На відміну від синтетичних антибіотиків, до цих сполук не зареєстровано резистентності та досліджено їх здатність посилювати дію антибіотиків. Рослини використовують для вивчення механізмів горизонтального перенесення генів резистентності. Природні сполуки, показують ефективність у руйнуванні біоплівок мікроорганізмів, що відкриває перспективи для розробки нових антибіоплівкових стратегій. Використання вторинних метаболітів рослин може стати ключем до подолання сучасних викликів у боротьбі з резистентними інфекціями. Оскільки проблема резистентності мікроорганізмів охоплює людей, тварин та навколишнє середовище, її рішення вимагає комплексного підходу та співпраці фахівців різних секторів для подолання резистентності мікроорганізмів.

Ключові слова: *вторинні метаболіти рослин, протимікробні субстанції, резистентність мікроорганізмів.*

Вступ

Використання лікарських рослин для боротьби з хворобами було задокументовано протягом всієї історії людства. З давніх часів, люди спостерігаючи за тваринами вчилися себе рятувати у ситуаціях коли дошкуляли різні захворювання. Так було відкрито лікарські рослини. І це дало поштовх виникненню та розвитку емпіричної медицини ще 10 000 р. тому. Люди володіли цікавими способами лікування, і звичайно, це було пов'язано у першу чергу з боротьбою проти інфекційних захворювань. Таких прикладів є надзвичайно багато: 9000 р. тому первісні люди перерізали пуповину у новонароджених і одразу припікали розпеченим на вогні камінням щоб зупинити кровотечу та попередити проникнення інфекції; перев'язували рани листям з рослин та щойно здертими шкурами з тварин; уміли накладати шини з дерев'яних дощечок на переламані кінцівки. Емпірична медицина базувалась на вмінні спостерігати та користуватися дарами навколишнього середовища. Відсутність знань про мікроорганізми та технік їх дослідити – не залишали людському розуму шансів на правду чи істину – люди у всьому вбачали магію. Сонце та Місяць стали тими небесними тілами яким поклонялися, так виникла астрологічна медицина яка відіграла важливу роль не лише в античності, але й у середньовіччі. Принесення жертв богам, побудова храмів на честь богів. Відомий грецький географ Страбон (58 р. до н.е – 25 р.н.е) мандруючи Єгіптом був вражений традиціями: хворих людей оточував натовп та давав поради з власного досвіду щодо лікування. Хворі люди лягали у храмах на підлогу та чекали порад усіх хто заходив у храм. Подібні історії описував грецький історик Геродот (484–425 рр до н.е.). Проте, на фоні емпіричної медицини почали з'являтися лікарі, які готували ліки з рослин, порошків. Ці лікарі не вміли писати. Знання ходили з ними по країні від храму до храму, бо саме при храмах лікували людей. І, лише коли з'явилися ієрогліфи, рецепти та поради почали записувати на спеціальних сувоях з покоління в покоління – так з'явилась священна книга EMBRE. З часом її створення приписали Богу Тоту. Книгою міг користатись будь-хто у потребі, проте з часом це був привілей лише жреців. При храмах створювались школи для жреців- лікарів. З часом жреці –лікарі почали ділитись на касти: придворні, звичайні та шарлатани.

Отримуючи позитивні результати від застосування рослин для лікування різноманітних захворювань їх почали все більше документувати.

Результати та їх обговорення

Найдавнішим джерелом вивчення медицини і лікознавства Стародавньої Індії є Аюрведа ("Знання життя", "Наука життя") – додаток до священних книг індусів – вед. В Аюрведі описано велику кількість захворювань і понад 1000 лікарських рослин, засобів тваринного походження (молоко, сало, тестикули, кров, жовч, мозок ссавців, птахів, риб), мінеральних речовин (мідь, залізо, арсен – миш'як, стибій – сурма).

Про використання рослин, мінералів, біологічних рідин у лікуванні у Єгипті ми довідуємося з папіруса Еберса, який датується 1500 р.до н.е. і становить 110 сторінок, названий на честь єгиптолога Георга Еберса при розкопках Фів. А зберігається у лейпцігському музеї від 1873 р. Багато вчених стверджують, що папірус Еберса це частина священної книги EMBRE. У цьому папірусі описано 250 захворювань і 874 способи лікування хворих, зокрема, застосування лікарських рослин (ялівцю, гранату, акації, кропу, кмину, часнику, ромашки лікарської, полину, очерету, лотоса, блювотного горіха – рицини та ін.). З речовин рослинного походження згадано оцет, вино, терпентин; з мінеральних речовин – сірку, селітру, сполуки стибію (сурми), натрію хлорид, малахіт, мідь, алебастровий порошок, вугілля тощо; із засобів тваринного походження – молоко кіз, мозок, печінку і кров тварин, бичачу і риб'ячу жовч, мед.

Ще один відомий рукопис – Берлінський папірус-знайдений при розкопках у Мемфісі, але назву отримав від місця зберігання – Берлінський музей. Тут описано 170 рецептів і декілька десятків з них проти захворювань вірусного або мікробного характеру. У 1893 р. в околицях м. Кахун було знайдено ветеринарно-медичний папірус – добре збереглися лише рецепти, а от описи захворювань – ні. Написаний цей папірус жрецями 2500 р. до н.е.

Високо розвинутою була культура доколумбової Америки. Задовго до прибуття сюди європейців індіанці використовували кору хінного дерева для лікування хворих на малярію, а також наперстянку та багато інших рослин (1200 видів). Лікарські рослини вживали свіжими і висушеними, виготовляли з них настойки, екстракти, порошки, мазі, бальзами, які застосовували для швидшого загоювання ран, проти набряків, зубного болю тощо.

Багата й самобутня культура ацтеків, майя, інків та інших народів, що населяли Америку до завоювання її європейцями, справила незначний вплив на розвиток медицини і лікознавства в інших країнах. Це було

зумовлено тим, що завойовники знищували матеріальні пам'ятки культури і самих носіїв цієї культури.

Найвизначнішими представниками медицини народів Середньої Азії за часів середньовіччя були Абу Алі Ібн-Сіна (Авіценна) і Аль-Біруні. Авіценна (980-1037) відіграв величезну роль у розвитку медицини, зокрема лікознавства. Його книгами протягом кількох сторіч широко користувалися лікарі Сходу і Заходу. У Каноні лікарської науки, а також у спеціальних працях з лікознавства ("Книга про лікарські засоби при серцевих хворобах", "Про властивості цикорію", "Про властивості оцту") він висвітлив не тільки властивості лікарських засобів, а й способи застосування їх при різних хворобах. У другій книзі "Канону лікарської науки" Авіценна дає відомості про 810 лікарських засобів, що отримані з рослин, мінералів, тканин тварин. Опису складних рецептів присвячено п'яту книгу Канону. Авіценна запропонував два способи вірогідного пізнання властивостей лікарських засобів – порівняння і випробування. Він запровадив у медичну практику велику кількість нових лікарських засобів.

Вперше спробу систематизувати відомості про лікарські засоби зробив славнозвісний давньогрецький лікар, реформатор античної медицини Гіппократ (460-377 рр. до н.е.).

Найдавнішою у світі своєрідною фармакопеєю є "Трактат про коріння і трави" – ("Шень-нуна", між XI і V ст. до н.е.), де описано 365 лікарських рослин. У III ст. до н.е. Жунь Фень написав книгу з фармакогнозії.

Сьогодні, ми повертаємося до рослин та успішно використовуємо як альтернативу синтезованим субстанціям, у тому числі при виникненні резистентних штамів мікроорганізмів (Eldin et al., 2023; Abass et al., 2024).

Науковці досліджують різні частини рослин як лікарських, так отруйних з метою використання для профілактики, лікування та контролю різних захворювань, у тому числі кількох захворювань одночасно. Так, зокрема мультирезистентні штами *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species* володіють здатністю швидко розвивати резистентність. Проте, досліджено ефективність лікарських рослинних екстрактів, вторинних метаболітів рослин проти цих патогенів (Bhatia et al., 2021; Parmanik et al., 2022). Різні частини *Adiantum capillus-veneris* і екстракт листя *Artemisia absinthium* демонструють інгібуючий ефект проти *E. faecium* і *S. Aureus* (Khan et al., 2018).

Протимікробну активність спиртових екстрактів *A. nilotica, C. zeylanicum і S. aromaticum* можна використовувати проти мультирезистентних мікробів штамів *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae і Candida albicans,* що є стійкими до множинних лікарських засобів (Khan et al., 2009). Екстракти листя *Mentha sp.* І Алое вера та корінь *Zingiber officinale* значно пригнічували ріст P. *aeruginosa* (Masoumian & Zandi, 2017). Було виявлено, що корінь *Piper longum,* стебло *Kalanchoe fedtschenkoi* та екстракт плодів *Martynia annua* активні проти *A. Baumannii* (Masoumian & Zandi, 2017).

Про лікарські рослини які продемонстрували інгібіторну активність щодо мультирезистентних *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter* species (Khan et al., 2018; Divya et al., 2020). Екстракти листя *Ipomoea batatas* та *Hibiscus esculentus,* екстракти листя та насіння *Dacryodes edulis, кори Azadirachta indica* мають інгібуючу дію проти *E. Aerogenes* (Nayim et al., 2018).

Рослини багаті на вторинні метаболіти, а отже є основним джерелом біологічно активних речовин, тому можуть бути перспективними речовинами для створення антибактеріальних препаратів. Флавоноїди, хінони, алкалоїди, терпени, лігнани, стильбени, дубильні речовини, поліфенольні речовини та кумарини рослин у більшій чи меншій мірі володіють антибактеріальними властивостями. Наприклад, похідні фенолу пригнічують ріст бактерій, знижуючи pH, збільшуючи проникність мембрани. Фенольні сполуки, пошкоджують цитоплазматичні мембрани, інгібують топоізомерази, НАДН-редуктази та АТФ-синтази (Rempe et al., 2017). Дубильні речовини пошкоджують бактеріальну мембрану та блокують метаболізм (Khameneh et al., 2019). Флавоноїди інгібують білки клітинної стінки, метаболізм і синтез ДНК (Bouarab-Chibane et al., 2019).

Властивості цих вторинних метаболітів роблять їх перспективними для створення нових ефективних засобів для профілактики та лікування захворювань викликаних резистентними штамами мікроорганізмів. Ці механізми дії, пов'язані з рослинними вторинними метаболічними сполуками, роблять їх перспективними обєктами, які можна використовувати для розробки нових ліків для боротьби зі зростаючою проблемою мікробної стійкості.

Біологічно активні сполуки демонструють позитивні результати у профілактиці резистентності мікроорганізмів до протимікробних субстанцій, у тому числі за рахунок синергічної асоціації. Так, ізохінолін берберин виділений з *Rhizoma coptidis* проявляє активність проти метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Zhang et al., 2020). Берберин також проявляє антибактеріальну активність *in vitro* (Ettefagh et al., 2011). Використання берберину з азитроміцином та левофлоксацином знижує його мінімальну інгібуючу концентрацію на 50,0–96,9 % (Zuo et al., 2012). Алкалоїд піперин виділений з *Piper nigrum, Piper longum* володіє сильною антимікробною дією проти грампозитивних та негативних бактерій: *S. aureus, Bacillus subtilis, Salmonella sp. і Escherichia coli)* (Hikal, 2018). У поєднанні з ципрофлоксацином працює як інгібітор ефлюксної помпи в *S. Aureus* (Khan et al., 2006). Аліцин отриманий із сирого часнику *Allium sativum* проявляє антимікробну дію широкого спектру, включаючи MRSA, *Streptococcus* spp., *E. coli* та *Salmonella enterica Typhimurium* (Müller et al., 2016). Гідроксифенілпропен евгенол ефірних олій рослин родин *Lamiaceae, Lauraceae, Myrtaceae та Myristicaceae* інгібує біоплівки *Streptococci* та утворення ентеротоксину , руйнує клітинні мембрани *Salmonella typhi* (Yadav et al., 2015). Ресвератрол рослин, таких як виноградна

лоза, сосна, банани, боби, гранати, арахіс і соєві боби пригнічує вироблення токсинів, утворення біоплівки бактерій, вірусів і грибків (Vestergaard & Ingmer, 2019).

Вторинні метаболіти рослинного походження потенційно можуть бути використані як нові ліки для боротьби зі стійкими до протимікробних засобів мікроорганізмами. Згідно наукових досліджень не зареєстровано резистентності до сполук рослинного походження.

Вторинні метаболіти з рослин мають різні активні локуси, що дає можливість використовувати їх проти різних мішеней (Assob et al., 2011).

Рослини також можна використовувати як системи дослідження генів резистентних мікроорганізмів. Так, зокрема, листя та плоди дикої рослини *Moringa oleifera* ("дерево-чудо") використовують у традиційній фітотерапії. Проте, метагеномне високопродуктивне секвенування (mWGS) дало можливість проаналізувати гени антибіотикорезистентності (ARG) у кореневій зоні цієї рослини та навколишньому грунтовому мікробіомі, а також оцінити ймовірності горизонтального перенесення найбільш розширених ARG до патогенів людського кишечника через мобільні генетичні елементи (MGE) та виділити три основні механізми резистентності до антибіотиків (Shami et al., 2022). Спиртовий та водний екстракти кори *Enantia chloranta* (ECB), спиртовий екстракт листя *Leucanthemum vulgare* та насіння *Garcinia lucida* дають високу ефективність проти мультирезистентних уропатогенних бактерій *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 і *Candida albicans* 10231. Найкращий синергізм між звичайними антибіотиками та екстрактами було виявлено з спиртовим екстрактом з кори *Enantia chloranta*, який добре модулював канаміцин, нітрофурантоїн та ампіцилін (Arsene et al., 2022).

Протягом тисячоліть рослини використовувалися в терапевтичних цілях проти різних захворювань людини та тварини. Важливість вторинних метаболітів рослин у розробці антимікробних субстанцій як терапевтичних засобів проти резистентних до мікроорганізмів сьогодні, актуальна як ніколи. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила антимікробну резистентність однією з 10 головних глобальних загроз громадському здоров'ю, з якими стикається людство. ВООЗ класифікувала деякі стійкі до ліків бактерії та гриби як критичні та високопріоритетні на основі необхідності розробки нових ліків. Тому, як один з векторів досліджень є використання вторинних метаболітів рослин та синергічний ефект сполук рослинного походження зі стандартними протимікробними засобами проти клінічно важливих мікробів.

Мікроорганізми мають надзвичайну генетичну пластичність, яка дозволяє їм реагувати на широкий спектр екологічних загроз, включаючи присутність молекул антибіотиків, які можуть поставити під загрозу їх існування. Бактерії, розвинули механізми, щоб протистояти шкідливому впливу протимікробних речовин, і, отже, їхня внутрішня стійкість, а іноді і лабільність дозволяє їм процвітати. З еволюційної точки зору, бактерії використовують дві основні генетичні стратегії для адаптації до "атаки" антибіотиків: мутації в гені (генах), які часто пов'язані з механізмом дії сполуки, і придбання чужорідної ДНК, що кодує резистентність детермінанти через горизонтальний перенос генів (HGT) (Munita & Arias, 2016).

Враховуючи загрози виникає потреба в нових сполуках із різноманітними механізмами дії, здатних обмежити антимікробну стійкість. Відновлюється інтерес до використання рослин з метою виділення нових антимікробних речовин. Особливо, коли мікроорганізми можуть існувати у вигляді біоплівок. Така структура може складатися з кількох класів мікроорганізмів, що дає їм додатковий захист. Біоплівка має значно вищу стійкість до дії антибіотиків, протигрибкових препаратів, ніж окремі мікроорганізми. Мікробні біоплівки самостійно створюють для себе матрицю з позаклітинних полімерних речовин, яка надає їм додаткового захисту від зовнішнього впливу. Подолати інфекційний процес, що викликаний біоплівками, набагато складніше, ніж з окремо існуючими мікроорганізмами. Вже відомо, що саме біоплівки й стійкі до антибіотиків мікроорганізми в їх складі відповідають за хронічні інфекції.

Сучасні антибіотики мало дієві проти біоплівок, тому вивчаються нові стратегії боротьби з такими інфекціями. Одним із векторів досліджень є дослідження вторинних метаболітів рослин. Є багато прикладів таких досліджень. Так, зокрема, резерпін, інгібітор ефлюксної помпи, є ефективним при інгібуванні біоплівки в концентрації 0,0156 мг/мл. Лінолева кислота, незамінна жирна кислота, ефективна як інгібітор біоплівки при 0,0312 мг/мл. Берберин, хітозан і евгенол ефективні у концентрації 0,0635 мг/мл. Куркумін ефективний при інгібуванні біоплівки в концентрації 0,25 мг/мл. Ці сполуки досліджувалися у семи ізолятах *K. pneumoniae* з високим вмістом біоплівки (Magesh et al., 2013).

Дослідження хінолінів (хінолінове кільце зустрічається в кількох рослинних сполуках, таких як алкалоїди хініну) свідчить про можливість ідентифікувати нові сполуки з високою інгібіторною та дисперсійною активністю щодо біоплівок *S. aureus*, *S. epidermidis*. Одним з механізмів досліджуваних хінолінів є хелатування металів, оскільки вони мають структуру, подібну до нітроксоліну, антибіотика з визнаною антимікробною та антибіоплівковою активністю (Abouelhassan et al., 2014). Антибіоплівковою активністю відзначається алкалоїд резерпін. Ця сполука пригнічує утворення біоплівки в клінічних ізолятах *K. pneumoniae* при низьких концентраціях (Magesh et al., 2013).

Висновки

Резистентність до антимікробних препаратів є глобальним викликом для науковців та лікарів. На сьогоднішній день не існує ефективних ліків для усунення стійкості бактерій до антибіотиків. Було вжито різні підходи для контролю резистентності бактерій, включаючи контроль за призначенням антибіотиків, розширені програми управління антибіотиками для

покращення антибіотикотерапії та розробку нових ліків. Одним із перспективних напрямків дослідження є дослідження вторинних метаболітів рослин та їх використання для створення фармакологічних препаратів, які могли б впливати на резистентні штами бактерій. Використання вторинних рослинних метаболітів є інноваційною стратегією для розробки нових протимікробних препаратів та вдосконалення існуючих. Оскільки стійкість мікроорганізмів до протимікробних препаратів є глобальною проблемою – не можна розглядати її вузько у розрізі людини, тварини, або навколишнього середовища. Для вирішення цієї проблеми слід прийняти підхід Програми "Єдиного здоров'я" та співпраці всіх секторів і всіх професій, щоб досягти оптимального результату у подоланні резистентності мікроорганізмів.

Відомості про конфлікт інтересів

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів.

References

Abass, S., Parveen, R., Irfan, M., Malik, Z., Husain, S. A., & Ahmad, S. (2024). Mechanism of antibacterial phytoconstituents: an updated review. Archives of microbiology, 206(7), 325. DOI: 10.1007/s00203-024-04035-y.

Abouelhassan, Y., Garrison, A. T., Burch, G. M., Wong, W., Norwood, V. M., 4th, & Huigens, R. W., 3rd (2014). Discovery of quinoline small molecules with potent dispersal activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms using a scaffold hopping strategy. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 24(21), 5076–5080. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.09.009.

Arsene, M. M. J., Viktorovna, P. I., Davares, A. K. L., Parfait, K., Andreevna, S. L., Mouafo, H. T., Rehailia, M., Vyacheslavovna, Y. N., Pavlovna, S. I., Manga, I. A. M., & Sergueïevna, D. M. (2022). Antimicrobial and Antibiotic-Resistance Reversal Activity of Some Medicinal Plants from Cameroon against Selected Resistant and Non-Resistant Uropathogenic Bacteria. Frontiers in bioscience (Elite edition), 14(4), 25. DOI: 10.31083/j.fbe1404025.

Assob, J. C., Kamga, H. L., Nsagha, D. S., Njunda, A. L., Nde, P. F., Asongalem, E. A., Njouendou, A. J., Sandjon, B., & Penlap, V. B. (2011). Antimicrobial and toxicological activities of five medicinal plant species from Cameroon traditional medicine. BMC complementary and alternative medicine, 11, 70. DOI: 10.1186/1472-6882-11-70.

Bhatia, P., Sharma, A., George, A. J., Anvitha, D., Kumar, P., Dwivedi, V. P., & Chandra, N. S. (2021). Antibacterial activity of medicinal plants against ESKAPE: An update. Heliyon, 7(2), e06310. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06310.

Bouarab-Chibane, L., Forquet, V., Lantéri, P., Clément, Y., Léonard-Akkari, L., Oulahal, N., Degraeve, P., & Bordes, C. (2019). Antibacterial Properties of Polyphenols: Characterization and QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) Models. Frontiers in microbiology, 10, 829. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00829.

Divya, C., Renuka, B., Ballal, B. B., & Khetmalas M. B. (2020). Evaluation of selected medicinal plants for their potential antimicrobial activities against eskape pathogens and the study of p-glycoprotein related antibiosis; an indirect approach to assess efflux mechanism. International Journal of Recent Scientific Research, 9(11A), 29461–29466. DOI: 10.24327/ijrsr.2018.0911.2867.

Eldin, A. B., Ezzat, M., Afifi, M., Sabry, O., & Caprioli, G. (2023). Herbal medicine: the magic way crouching microbial resistance. Natural product research, 37(24), 4280–4289. DOI: 10.1080/14786419.2023.2172009.

Ettefagh, K. A., Burns, J. T., Junio, H. A., Kaatz, G. W., & Cech, N. B. (2011). Goldenseal (Hydrastis canadensis L.) extracts synergistically enhance the antibacterial activity of berberine via efflux pump inhibition. Planta medica, 77(8), 835–840. DOI: 10.1055/s-0030-1250606.

Hikal, D. M. (2018). Antibacterial activity of piperine and black pepper oil. Biosci Biotech Res Asia, 15(4), 877–880. DOI: 10.13005/bbra/2697.

Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. Antimicrobial resistance and infection control, 8, 118. DOI: 10.1186/s13756-019-0559-6.

Khan, I. A., Mirza, Z. M., Kumar, A., Verma, V., & Qazi, G. N. (2006). Piperine, a phytochemical potentiator of ciprofloxacin against Staphylococcus aureus. Antimicrobial agents and chemotherapy, 50(2), 810–812. DOI: 10.1128/AAC.50.2.810-812.2006.

Khan, M. F., Tang, H., Lyles, J. T., Pineau, R., Mashwani, Z. U., & Quave, C. L. (2018). Antibacterial Properties of Medicinal Plants From Pakistan Against Multidrug-Resistant ESKAPE Pathogens. Frontiers in pharmacology, 9, 815. DOI: 10.3389/fphar.2018.00815.

Khan, R., Islam, B., Akram, M., Shakil, S., Ahmad, A., Ali, S. M., Siddiqui, M., & Khan, A. U. (2009). Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. Molecules (Basel, Switzerland), 14(2), 586–597. DOI: 10.3390/molecules14020586.

Magesh, H., Kumar, A., Alam, A., Priyam, Sekar, U., Sumantran, V. N., & Vaidyanathan, R. (2013). Identification of natural compounds which inhibit biofilm formation in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae. Indian journal of experimental biology, 51(9), 764–772. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24377137.

Masoumian, M., & Zandi, M. (2017). Antimicrobial activity of some medicinal plant extracts against multidrug resistant bacteria. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences, 19(11), e10080. DOI: 10.5812/zjrms.10080.

Müller, A., Eller, J., Albrecht, F., Prochnow, P., Kuhlmann, K., Bandow, J. E., Slusarenko, A. J., & Leichert, L. I. (2016). Allicin Induces Thiol Stress in Bacteria through S-Allylmercapto Modification of Protein Cysteines. The Journal of biological chemistry, 291(22), 11477–11490. DOI: 10.1074/jbc.M115.702308.

Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology spectrum, 4(2), 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

Nayim, P., Mbaveng, A. T., Wamba, B. E. N., Fankam, A. G., Dzotam, J. K., & Kuete, V. (2018). Antibacterial and Antibiotic-Potentiating Activities of Thirteen Cameroonian Edible Plants against Gram-Negative Resistant Phenotypes. The Scientific World Journal, 2018, 4020294. DOI: 10.1155/2018/4020294.

Parmanik, A., Das, S., Kar, B., Bose, A., Dwivedi, G. R., & Pandey, M. M. (2022). Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. Current microbiology, 79(12), 388. DOI: 10.1007/s00284-022-03061-7.

Rempe, C. S., Burris, K. P., Lenaghan, S. C., & Stewart, C. N., Jr (2017). The Potential of Systems Biology to Discover Antibacterial Mechanisms of Plant Phenolics. Frontiers in microbiology, 8, 422. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00422.

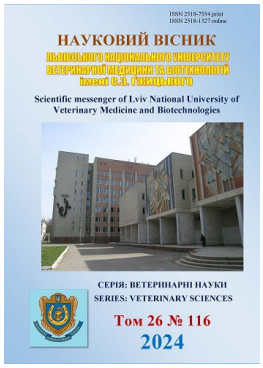
Shami, A. Y., Abulfaraj, A. A., Refai, M. Y., Barqawi, A. A., Binothman, N., Tashkandi, M. A., Baeissa, H. M., Baz, L., Abuauf, H. W., Ashy, R. A., & Jalal, R. S. (2022). Abundant antibiotic resistance genes in rhizobiome of the human edible Moringa oleifera medicinal plant. Frontiers in microbiology, 13, 990169. DOI: 10.3389/fmicb.2022.990169.

Vestergaard, M., & Ingmer, H. (2019). Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. International journal of antimicrobial agents, 53(6), 716–723. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015.

Yadav, M. K., Chae, S. W., Im, G. J., Chung, J. W., & Song, J. J. (2015). Eugenol: a phyto-compound effective against methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus clinical strain biofilms. PloS one, 10(3), e0119564. DOI: 10.1371/journal.pone.0119564.

Zhang, X., Sun, X., Wu, J., Wu, Y., Wang, Y., Hu, X., & Wang, X. (2020). Berberine Damages the Cell Surface of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Frontiers in microbiology, 11, 621. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00621.

Zuo, G. Y., Li, Y., Han, J., Wang, G. C., Zhang, Y. L., & Bian, Z. Q. (2012). Antibacterial and synergy of berberines with antibacterial agents against clinical multi-drug resistant isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Molecules (Basel, Switzerland), 17(9), 10322–10330. DOI: 10.3390/molecules170910322.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11635
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 547.972.3

Quercetin: biological activity, therapeutic potential and prospects of the use

A. V. Vyniarska✉

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 28.10.2024
Received in revised form 28.11.2024
Accepted 29.11.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-110-22-77
E-mail: alla.wynjarska@gmail.com

Vyniarska, A. (2024). Quercetin: biological activity, therapeutic potential and prospects of the use. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 242–247. doi: 10.32718/nvlvet11635

Quercetin is one of the flavonoids of a large group of phenolic compounds, which are secondary metabolites of plants and have a wide range of biological activity. A plant pigment, which is a powerful antioxidant flavonoid, found mainly in onions, grapes, berries, cherries, broccoli and citrus fruits. The flavonoid quercetin, due to its antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antimicrobial and other beneficial properties, is a promising biologically active substance and the subject of attention of many scientists around the world. In connection with the global problem of antimicrobial resistance, the scientific community is actively investigating the possibilities of using quercetin to create new antimicrobial drugs, especially against resistant strains of bacteria. Its combination with antibiotics can increase the effectiveness of standard antibacterial therapy. The use of quercetin in the fight against biofilms of microorganisms is also a promising area of research. The history of the study of quercetin began in 1814, and in 1854 the glycosidic nature of this substance was established. However, the world's interest in flavonoids, including quercetin, appeared only in 1936 after it was found that the sum of flavonoids of lemon peel has P-vitamin activity and strengthens the walls of blood vessels. Quercetin is synthesized in more than 400 plants and this is a large field of research for the scientific community, overcoming the low bioavailability of quercetin when administered orally and studying the passage of various forms of quercetin through the digestive tract, bioavailability – a task to be solved. Thus, quercetin is a promising bioactive compound with a wide range of medicinal properties. Its use in medicine can be the largest direction for combating statistical infectious, inflammatory and cancer diseases, as well as for improving general health and supporting the immune system. Research and development of quercetin-based drugs is a relevant area of modern science and human and veterinary medicine.

Key words: *secondary metabolites of plants, antimicrobial substances, microbial resistance.*

Кверцетин: біологічна активність, терапевтичний потенціал та перспективи використання

А. В. Винярська✉

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Кверцетин є одним із флавоноїдів великої групи фенольних сполук, які є вторинними метаболітами рослин і мають широкий спектр біологічної активності. Рослинний пігмент, який є потужним антиоксидантним флавоноїдом, який міститься в основному в цибулі, винограді, ягодах, вишні, брокколі та цитрусових. Флавоноїд кверцетин завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, протипухлинним, антимікробним та іншим корисним властивостям є перспективною біологічно активною речовиною та предметом уваги багатьох науковців світу. У зв'язку з глобальною проблемою антимікробної резистентності наукова спільнота активно досліджує можливості використання кверцетину для створення нових антимікробних препаратів, особливо проти резистентних штамів бактерій. Його поєднання з антибіотиками може підвищити ефективність стандартної антибактеріальної терапії. Використання кверцетину у боротьбі з біоплівками мікроорганізмів теж перспективний напрям досліджень. Історія вивчення кверцетину розпочалась у 1814 р., а у 1854 р. встановлено глікозидну природу цієї речовини. Проте зацікавленість світу у

флавоноїдах, у тому числі у кверцетині з'явилась лише у 1936 р. після того, як встановлено, що сума флавоноїдів лимонної цедри володіє Р-вітамінною активністю та зміцнює стінки судин. Кверцетин синтезується у більш як 400 рослинах і це велике поле досліджень для наукової спільноти, подолання низької біодоступності кверцетину при пероральному застосуванні та дослідження проходження різних форм кверцетину через травний канал, біодоступність – завдання для вирішення. Таким чином, кверцетин є перспективною біоактивною сполукою з широким спектром лікувальних властивостей. Його застосування в медицині може бути найбільшим напрямком для боротьби зі статистичними інфекційними, запальними та раковими захворюваннями, а також для покращення загального стану здоров'я та підтримки імунної системи. Дослідження та розробка препаратів на основі кверцетину є актуальним напрямком сучасної науки та гуманної і ветеринарної медицини.

Ключові слова: *вторинні метаболіти рослин, протимікробні субстанції, резистентність мікроорганізмів*

Вступ

Флавоноїди існують з моменту існування рослин і володіють широким спектром біологічної активності, яка може впливати на процеси, які фізіологічно не регулюються при захворюваннях. Флавоноїди – одна із найбільш поширених груп фенольних сполук, які є вторинними метаболітами рослин. Сьогодні відомо понад 5000 флавоноїдів. Вони широко розповсюджені в рослинному світі й відзначаються винятковим різноманіттям видів. Історія вивчення фловоноїдів сягає у 1814 р., коли Шевроле виділив із кори їх з дуба. У 1854 р. Ріганд встановив глікозидну природу однієї речовини, назвавши її аглікон кверцитрином. Проте зацікавленість світу у флавоноїдах зявилась після з'ясування у 1936 р. угорським біохіміком Сент-Дєрді Р-вітамінної активності флавоноїдів лимонної цедри, що зміцнюють стінки судин (Smirnov & Kosyk, 2011).

Кверцетин, представник групи флавоноїдів, зустрічається в понад 400 видах рослин. Свою назву кверцетин отримав від латинського quercus, що означає дуб. Кверцетин, рослинний пігмент, є потужним антиоксидантним флавоноїдом, який міститься в основному в цибулі, винограді, ягодах, вишні, брокколі та цитрусових. Це універсальний антиоксидант, який, як відомо, володіє захисними властивостями проти пошкодження тканин, викликаних різними токсичними речовинами та патогенами (Anand David et al., 2016).

Низька біодоступність кверцетину при пероральному застосуванні обумовлена хімічною будовою цієї речовини. Погана розчинність кверцетину у воді обмежує його фармакологічну доступність (Dabeek & Marra, 2019). Глікозид кверцетин – це молекула кверцетину (аглікон) і залишок глюкози(глікон) і в організм потрапляє у формі глікозидів. Глікозильні групи вивільняються у ротовій порожнині під час пережовування та у травному каналі під час травлення та всмоктування. Наступним етапом є перетворення глікозиду кверцетину під дією ферментів β-глікозидаз в аглікон у кишечнику.

При пероральному застосуванні кверцетину аглікону у дозах 8 мг, 20 мг і 50 мг був ідентифікований у плазмі у вигляді глюкуронідів і/або сульфатів кверцетину і у вигляді некон'югованого аглікону кверцетину при заборі крові, який проводили між 0 та 32 годинами після введення доз (Erlund et al., 2000).

Результати та їх обговорення

Ferry та співавтори вивчали фармакокінетичні властивості внутрішньовенної ін'єкції кверцетину хворим на рак у дозах 60–2000 мг/м^2 та визначили, що доза 945 мг/м^2 є безпечною. Дослідники рекомендують внутрішньовенні болюсні ін'єкції кверцетину у дозі 1400 мг/м^2, яку можна вводити з 3-тижневими або тижневими інтервалами. Досягнуті рівні в плазмі пригнічували активність тирозинкінази лімфоцитів, і спостерігалися ознаки протипухлинної активності (Ferry et al., 1996).

Rich та автори вивчили зв'язування кверцетину з ліпідними фазами, присутніми в тонкій кишці, і виявили, що існує переважне зв'язування неіонізованого кверцетину (HQ) над іонізованим кверцетином (Q) зі змішаними міцелами та міцелами lyso PC. Також, що при пероральному застосуванні біодоступність кверцетину змінюється, в залежності від pH середовища травного каналу. Якщо кверцетин внести у олію його біодоступність зростає і він може потрапити у дванадцятипалу кишку оскільки стає захищеним від випадання в осад у шлунку. У дистальному відділі тонкого кишківника у присутності олії біодоступність кверцетину зростає. Ліполіз шлунковою ліпазою обмежений, тому кверцетин в олії може проникати в дванадцятипалу кишку (Rich et al., 2017).

Дослідження поглинання кверцетину в різних ділянках тонкого кишківника щурів з розчину в ліпідах, показали, що більша частина кверцетину всмоктується в клубовій кишці (Li et al., 2009; Guo et al., 2013).

Є ще ряд факторів, які впливають на біодоступність кверцетину: товщина слизової у різних відділах тонкого кишківника, присутність або відсутність їжі/корму у травному каналі, вплив жирів, білків та вуглеводів на зміну кінетики кверцетину, можливість ендоцитозу кверцетину через слизові оболонки, вплив холестерину на кверцетин, метаболізм кверцетину ентеробактеріями і т.п.

Фармакологічні ефекти кверцетину є надзвичайно різноманітними. Кверцетин призводить до активації механізмів, які усувають старіючі клітини, і активує клітинний апоптоз через мітохондріальний шлях, що включають активацію каспази-3 і каспази-9 шляхом вивільнення цитохрому С (Kashyap et al., 2019; De Sousa Lages et al., 2022). Кверцетин є сильним антиоксидантом, що ефективно нейтралізує вільні радикали , зменшує оксидаційний стрес . Його захисна дія проявляється як in vivo , так і in vitro , впливаючи на глутатіонову систему, шляхи передачі сигналів та активні форми кисню. Висока антиоксидантна здатність кверцетину забезпечує ефективне поглинання вільних

радикалів (Yang et al., 2020). *In vivo* кверцетин активно впливає на глутатіон, шляхи передачі сигналу та активні форми кисню (Qi et al., 2022). Кверцетин знешкоджує активні форми кисню і зменшує пошкодження шкіри, спричинене ультрафіолетовим випромінюванням В (Xu et al., 2019). Антиоксидантна ефективність кверцетину зменшує окисний стрес та пошкодження клітин як in vivo, та *in vitro* (Stefek & Karasu, 2011; Coballase-Urrutia et al., 2013). Дослідження in vivo показали, що кверцетин має антиоксидантну та гепатопротекторну дію. Кверцетин захищає клітини від генетичної токсичності та радіаційно-індукованих пошкоджень поглинаючи вільні радикали (Lekić et al., 2013; Kalantari et al., 2017).

Ще одним з фармакологічних ефектів кверцетину є його протимікробна дія, яка полягає у руйнуванні клітинної стінки бактерій, зміні проникності клітин та зниженні активності ферментів. Кверцетин пригнічує ріст мікробних патогенів, таких як *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli* (Wang et al., 2018; Yang et al., 2020).

Біоплівка має значно вищу стійкість до дії антибіотиків, протигрибкових препаратів, ніж окремі мікроорганізми. Мікробні біоплівки створюють для себе матрицю яка надає їм додаткового захисту від зовнішнього впливу. Подолати інфекційний процес, що викликаний біоплівками, набагато складніше, ніж з окремо існуючими мікроорганізмами. Наукові дослідження свідчать про те, що використання кверцетину у боротьбі з біоплівками є високоефективним. Кверцетин пригнічує утворення біоплівок різних штамів мікроорганізмів, Кверцетин і дубильна кислота є основними сполуками у боротьбі з біоплівками мікрорганізмів в екстракті *A. japonica*. Крім того, екстракт *A. japonica* та його компонентна сполука кверцетин зменшують гемоліз *S. aureus* (Lee et al., 2013; He et al., 2020; Nguyen & Bhattacharya, 2022; Tan et al., 2023). Дослідження кверцетину та інших флавоноїдів показують ефективність профілактики резистентності мікроорганізмів при інфекційних захворюваннях ротової порожнини (Kováč et al., 2022).

Кверцетин зменшує запальний процес при застосуванні з ресвератролом при верхівковому періодонтиті та підвищує рівень остеопротегерину (Dal-Fabbro et al., 2021). Дослідження Ge Y.W. та співавторів показали, що кверцетин збільшує кількість макрофагів M2, IL-10 і остеопротегерину (Ge et al., 2020). Кверцетин та препарати на основі кверцетину демонструють високу ефективність проти вірусів (Ramadan & Selim, 2009; Song et al., 2011). Цей флавоноїд є ефективним при пухлинах молочної залози, легенів, передміхурової залози, шийки матки, печінки та товстої кишки (Du et al., 2010; Rauf et al., 2018). Він проявляє протипухлинну дію як *in vitro*, так і *in vivo* (Oh et al., 2010; Dajas, 2012).

У мишей кверцетин сприяв гомеостазу кишечника, стимулюючи популяції *Bifidobacterium* sp. і *Lactobacillus* sp. та інгібування *Enterococcus* sp. і *Fusobacterium* sp. (Dębińska & Sozańska, 2023).

Кверцетин може бути біоактивною молекулою, яка успішно прискорює загоєння ран, регулюючи васкулогенез і загоєння клітин (Kartal et al., 2024).

Ряд дослідників відзначають вплив кверцетину на функцію репродуктивного тракту. Результати як *in vitro*, так і *in vivo,* продемонстровані Park та співавторами (Park et al., 2019). Згідно цих досліджень кверцетин можна використовувати як природний терапевтичний засіб для лікування ендометріозу. Додавання кверцетину до корму значно збільшило секрецію естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону у курей-несучок (Yang et al., 2018). Було досліджено, що кверцетин пригнічує вироблення медіаторів запалення, таких як простагландини і лейкотрієни (Catarino et al., 2016) та послаблює тонічні скорочення матки щурів, викликані простагландином $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), окситоцином і карбахолом (Wu et al., 2015). Результати досліджень Aleksandra Zygmuntowicz та співавторів показують, що кверцетин найбільшою мірою знижує скорочувальну активність у маткових смужках, відібраних від циклічних тварин. У випадку амплітуди та частоти скорочень ці зміни також були сильно виражені в матках ранніх супоросних свинок, тоді як у матках незрілих тварин суттєві зміни стосувалися лише зменшення частоти скорочень та після застосування кверцетину у високій концентрації. Підтверджено більш сильний релаксуючий ефект, який спостерігався у циклічних і ранніх поросних свинок порівняно з незрілими тваринами. Це вказує на те, що релаксуючий ефект кверцетину залежить від фізіологічного статусу і відрізняється у статевозрілих свиней порівняно з тваринами з повністю розвиненою нейроендокринною регуляцією (Zygmuntowicz et al., 2021). Завдяки антиоксидантним властивостям кверцетин може зменшити виникнення нейродегенеративних процесів, що виникають, наприклад, при хворобах Альцгеймера та Паркінсона (Balazs & Leon, 1994). Споживання флавоноїдів показало зниження ішемічної хвороби серця (McCullough et al., 2012). Кардіопротекторні властивості кверцетину пов'язані з підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантному впливу та покращенню кровообігу. Споживання флавоноїдів, у тому числі кверцетину, пов'язане зі зниженням ризику смерті внаслідок ішемічної хвороби серця та інших серцево-судинних захворювань (Mink et al., 2007). Споживання з їжею шести класів флавоноїдів, а саме флавонолів, антоціанідинів, проантоціанідинів, флавонідів, флаванонів і флаван-3-олів, значно знижує ризик серцево-судинних захворювань (Wang et al., 2014).

Щодо токсичності кверцетину результати досліджень є розбіжними: дослідження in vitro показують на незначні негативні ефекти, зокрема негативний вплив на ріст плода (Pérez-Pastén et al., 2010), тоді як експерименти in vivo не дають однозначних доказів тератогенності. Клінічні випробування свідчать про добру переносимість кверцетину людьми, навіть при тривалому застосуванні у високих дозах (1000 мг/день) без негативного впливу на функції нирок і кровоносної системи. Метаболізм кверцетину у печінці та кишечнику знижує вплив токсичності та робить його перспективним для використання у фармації та медицині.

Висновки

Флавоноїд кверцетин є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Фармакологічні властивості кверцетину обумовлені вираженою антиоксидантною активністю. Завдяки капіляростабілізуючим властивостям, пов'язаним з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією. Кверцетин володіє протизапальним ефектом, що обумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кверцетин нормалізує артеріальний тиск, стимулює вивільнення інсуліну, пригнічує синтез тромбоксану, уповільнювати агрегацію тромбоцитів, впливає на пролінгідроксилазу, пригнічує фактор некрозу пухлин та синтез інтерлейкінів, забезпечує гастропротекторну дію, прискорює загоєння ран та процеси ремоделювання кісткової тканини, він має стійку імуномодулюючу активність. Як вторинний метаболіт рослин, кверцетин, є потужним антиоксидантним флавоноїдом, який міститься в багатьох рослинах. Завдяки своїм унікальним властивостям, він є перспективною біологічно активною речовиною та предметом уваги багатьох науковців світу. Не зважаючи на велику кількість досліджень біологічної активності кверцетину та його похідних, низку публікацій щороку, ця речовина ще не повністю досліджена та описана. Залишається відкритим питання щодо механізмів його дії на клітинному рівні, взаємодії з іншими речовинами, а також впливу різних форм кверцетину на метаболічні процеси в організмі. Особливий інтерес викликають методи підвищення його біодоступності, що може сприяти розширенню застосування кверцетину у гуманній та ветеринарній медицині.

Відомості про конфлікт інтересів

Автор стверджує про відсутність конфлікту інтересів.

References

Anand David, A. V., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. Pharmacognosy reviews, 10(20), 84–89. DOI: 10.4103/0973-7847.194044.

Balazs, L., & Leon, M. (1994). Evidence of an oxidative challenge in the Alzheimer's brain. Neurochemical research, 19(9), 1131–1137. DOI: 10.1007/BF00965146.

Catarino, M. D., Talhi, O., Rabahi, A., Silva, A. M. S., & Cardoso, S. M. (2016). The antiimflammatory potential of flavonoids: mechanistic aspects. Stud Nat Prod Chem, 48, 65–99. DOI: 10.1016/B978-0-444-63602-7.00003-5.

Coballase-Urrutia, E., Pedraza-Chaverri, J., Cárdenas-Rodríguez, N., Huerta-Gertrudis, B., García-Cruz, M. E., Montesinos-Correa, H., Sánchez-González, D. J., Camacho-Carranza, R., & Espinosa-Aguirre, J. J. (2013). Acetonic and Methanolic Extracts of Heterotheca inuloides, and Quercetin, Decrease CCl(4)-Oxidative Stress in Several Rat Tissues. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2013, 659165. DOI: 10.1155/2013/659165.

Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019). Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. Nutrients, 11(10), 2288. DOI: 10.3390/nu11102288.

Dajas, F. (2012). Life or death: neuroprotective and anticancer effects of quercetin. Journal of ethnopharmacology, 143(2), 383–396. DOI: 10.1016/j.jep.2012.07.005.

Dal-Fabbro, R., Cosme-Silva, L., Rezende Silva Martins de Oliveira, F., Capalbo, L. C., Plazza, F. A., Ervolino, E., Cintra, L. T. A., & Gomes-Filho, J. E. (2021). Effect of red wine or its polyphenols on induced apical periodontitis in rats. International endodontic journal, 54(12), 2276–2289. DOI: 10.1111/iej.13633.

De Sousa Lages, A., Lopes, V., Horta, J., Espregueira-Mendes, J., Andrade, R., & Rebelo-Marques, A. (2022). Therapeutics That Can Potentially Replicate or Augment the Anti-Aging Effects of Physical Exercise. International journal of molecular sciences, 23(17), 9957. DOI: 10.3390/ijms23179957.

Dębińska, A., & Sozańska, B. (2023). Dietary Polyphenols-Natural Bioactive Compounds with Potential for Preventing and Treating Some Allergic Conditions. Nutrients, 15(22), 4823. DOI: 10.3390/nu15224823.

Du, G., Lin, H., Yang, Y., Zhang, S., Wu, X., Wang, M., Ji, L., Lu, L., Yu, L., & Han, G. (2010). Dietary quercetin combining intratumoral doxorubicin injection synergistically induces rejection of established breast cancer in mice. International immunopharmacology, 10(7), 819–826. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.04.018.

Erlund, I., Kosonen, T., Alfthan, G., Mäenpää, J., Perttunen, K., Kenraali, J., Parantainen, J., & Aro, A. (2000). Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. European journal of clinical pharmacology, 56(8), 545–553. DOI: 10.1007/s002280000197.

Ferry, D. R., Smith, A., Malkhandi, J., Fyfe, D. W., deTakats, P. G., Anderson, D., Baker, J., & Kerr, D. J. (1996). Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2(4), 659–668. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816216.

Ge, Y. W., Feng, K., Liu, X. L., Zhu, Z. A., Chen, H. F., Chang, Y. Y., Sun, Z. Y., Wang, H. W., Zhang, J. W., Yu, D. G., & Mao, Y. Q. (2020). Quercetin inhibits macrophage polarization through the p-38α/β signalling pathway and regulates OPG/RANKL balance in a mouse skull model. Journal of cellular and molecular medicine, 24(5), 3203–3216. DOI: 10.1111/jcmm.14995.

Guo, Y., Mah, E., Davis, C. G., Jalili, T., Ferruzzi, M. G., Chun, O. K., & Bruno, R. S. (2013). Dietary fat increases quercetin bioavailability in overweight adults. Molecular nutrition & food research, 57(5), 896–905. DOI: 10.1002/mnfr.201200619.

He, Z., Zhang, X., Song, Z., Li, L., Chang, H., Li, S., & Zhou, W. (2020). Quercetin inhibits virulence properties of Porphyromas gingivalis in periodontal disease. Scientific reports, 10(1), 18313. DOI: 10.1038/s41598-020-74977-y.

Kalantari, H., Foruozandeh, H., Khodayar, M. J., Siahpoosh, A., Saki, N., & Kheradmand, P. (2017). Antioxidant and hepatoprotective effects of Capparis spinosa L. fractions and Quercetin on tert-butyl hydroperoxide- induced acute liver damage in mice. Journal of traditional and complementary medicine, 8(1), 120–127. DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.04.010.

Kartal, B., Alimogullari, E., Elçi, P., Fatsa, T., & Ören, S. (2024). The effects of Quercetin on wound healing in the human umbilical vein endothelial cells. Cell and tissue banking, 25(3), 851–860. DOI: 10.1007/s10561-024-10144-1.

Kashyap, D., Garg, V. K., Tuli, H. S., Yerer, M. B., Sak, K., Sharma, A. K., Kumar, M., Aggarwal, V., & Sandhu, S. S. (2019). Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential. Biomolecules, 9(5), 174. DOI: 10.3390/biom9050174.

Kováč, J., Slobodníková, L., Trajčíková, E., Rendeková, K., Mučaji, P., Sychrová, A., & Bittner Fialová, S. (2022). Therapeutic Potential of Flavonoids and Tannins in Management of Oral Infectious Diseases-A Review. Molecules (Basel, Switzerland), 28(1), 158. DOI: 10.3390/molecules28010158.

Lee, J. H., Park, J. H., Cho, H. S., Joo, S. W., Cho, M. H., & Lee, J. (2013). Anti-biofilm activities of quercetin and tannic acid against Staphylococcus aureus. Biofouling, 29(5), 491–499. DOI: 10.1080/08927014.2013.788692.

Lekić, N., Canová, N. K., Hořínek, A., & Farghali, H. (2013). The involvement of heme oxygenase 1 but not nitric oxide synthase 2 in a hepatoprotective action of quercetin in lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity of D-galactosamine sensitized rats. Fitoterapia, 87, 20–26. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.03.016.

Li, H., Zhao, X., Ma, Y., Zhai, G., Li, L., & Lou, H. (2009). Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 133(3), 238–244. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.10.002.

McCullough, M. L., Peterson, J. J., Patel, R., Jacques, P. F., Shah, R., & Dwyer, J. T. (2012). Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. The American journal of clinical nutrition, 95(2), 454–464. DOI: 10.3945/ajcn.111.016634.

Mink, P. J., Scrafford, C. G., Barraj, L. M., Harnack, L., Hong, C. P., Nettleton, J. A., & Jacobs, D. R., Jr (2007). Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. The American journal of clinical nutrition, 85(3), 895–909. DOI: 10.1093/ajcn/85.3.895.

Nguyen, T. L. A., & Bhattacharya, D. (2022). Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. Molecules (Basel, Switzerland), 27(8), 2494. DOI: 10.3390/molecules27082494.

Oh, S. J., Kim, O., Lee, J. S., Kim, J. A., Kim, M. R., Choi, H. S., Shim, J. H., Kang, K. W., & Kim, Y. C. (2010). Inhibition of angiogenesis by quercetin in tamoxifen-resistant breast cancer cells. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 48(11), 3227–3234. DOI: 10.1016/j.fct.2010.08.028.

Park, S., Lim, W., Bazer, F. W., Whang, K. Y., & Song, G. (2019). Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. The Journal of nutritional biochemistry, 63, 87–100. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.024.

Pérez-Pastén, R., Martínez-Galero, E., & Chamorro-Cevallos, G. (2010). Quercetin and naringenin reduce abnormal development of mouse embryos produced by hydroxyurea. The Journal of pharmacy and pharmacology, 62(8), 1003–1009. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01118.x.

Qi, W., Qi, W., Xiong, D., & Long, M. (2022). Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. Molecules (Basel, Switzerland), 27(19), 6545. DOI: 10.3390/molecules27196545.

Ramadan, M. F., & Selim, A. M. M. (2009). Antimicrobial and antiviral impact of novel quercetin-enriched lecithin. J. Food Biochem, 33, 557–571. DOI: 10.1111/j.1745-4514.2009.00237.x.

Rauf, A., Imran, M., Khan, I. A., Ur-Rehman, M., Gilani, S. A., Mehmood, Z., & Mubarak, M. S. (2018). Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. Phytotherapy research: PTR, 32(11), 2109–2130. DOI: 10.1002/ptr.6155.

Rich, G. T., Buchweitz, M., Winterbone, M. S., Kroon, P. A., & Wilde, P. J. (2017). Towards an Understanding of the Low Bioavailability of Quercetin: A Study of Its Interaction with Intestinal Lipids. Nutrients, 9(2), 111. DOI: 10.3390/nu9020111.

Smirnov, O., & Kosyk, O. (2011). Flavonoidy rutyn i kvertsetyn. Biosyntez, budova, funktsii. Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriia biolohichna, 56, 3–11. URL: https://www.researchgate.net/publication/299430801_FLAVONOIDI_RUTIN_I_KVERCETIN_BIOSINTEZ_BUDOVA_FUNKCII (in Ukrainian).

Song, J. H., Shim, J. K., & Choi, H. J. (2011). Quercetin 7-rhamnoside reduces porcine epidemic diarrhea virus replication via independent pathway of viral induced reactive oxygen species. Virol J, 8, 460. DOI: 10.1186/1743-422X-8-460.

Stefek, M., & Karasu, C. (2011). Eye lens in aging and diabetes: effect of quercetin. Rejuvenation research, 14(5), 525–534. DOI: 10.1089/rej.2011.1170.

Tan, Y., Lin, Q., Yao, J., Zhang, G., Peng, X., & Tian, J. (2023). In vitro outcomes of quercetin on Candida albicans planktonic and biofilm cells and in vivo effects on vulvovaginal candidiasis. Evidences of its mechanisms of action. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 114, 154800. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154800.

Wang, S., Yao, J., Zhou, B., Yang, J., Chaudry, M. T., Wang, M., Xiao, F., Li, Y., & Yin, W. (2018). Bacteriostatic Effect of Quercetin as an Antibiotic Alternative In Vivo and Its Antibacterial Mechanism In Vitro. Journal of food protection, 81(1), 68–78. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-17-214.

Wang, X., Ouyang, Y. Y., Liu, J., & Zhao, G. (2014). Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. The British journal of nutrition, 111(1), 1–11. DOI: 10.1017/S000711451300278X.

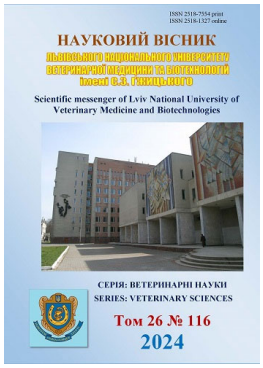
Wu, C. H., Shieh, T. M., Wang, K. L., Huang, T. C., Hsia, S. M. (2015). Quercetin, a main flavonoid in onion, inhibits the PGF2α-induced uterine contraction in vitro and in vivo. J Func Foods, 19, 495–504. DOI: 10.1016/j.jff.2015.09.028.

Xu, D., Hu, M. J., Wang, Y. Q., & Cui, Y. L. (2019). Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. Molecules (Basel, Switzerland), 24(6), 1123. DOI: 10.3390/molecules24061123.

Yang, D., Wang, T., Long, M., & Li, P. (2020). Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020, 8825387. DOI: 10.1155/2020/8825387.

Yang, J. X., Chaudhry, M. T., Yao, J. Y., Wang, S. N., Zhou, B., Wang, M., Han, C. Y., You, Y., & Li, Y. (2018). Effects of phyto-oestrogen quercetin on productive performance, hormones, reproductive organs and apoptotic genes in laying hens. Journal of animal physiology and animal nutrition, 102(2), 505–513. DOI: 10.1111/jpn.12778.

Zygmuntowicz, A., Markiewicz, W., Grabowski, T., Burmańczuk, A., Vyniarska, A., & Jaroszewski, J. J. (2021). Quercetin affects uterine smooth muscle contractile activity in gilts. PloS one, 16(7), e0252438. DOI: 10.1371/journal.pone.0252438.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11636
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:615.076:615.03

Market analysis and use of biocides in veterinary clinics of Ukraine

O. M. Lysak, R. A. Peleno✉

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 01.11.2024
Received in revised form 02.12.2024
Accepted 03.12.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-440-98-37
E-mail: andriyovich30@ukr.net

Lysak, O. M., & Peleno, R. A. (2024). Market analysis and use of biocides in veterinary clinics of Ukraine. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 248–254. doi: 10.32718/nvlvet11636

Disinfection is key to ensuring the effective operation of veterinary clinics and minimizing the risk of spreading infections. The health of animals undergoing treatment and the biological safety of staff and visitors depends on the quality of disinfection measures. The effectiveness of sanitary treatment of veterinary facilities directly depends on the effectiveness of disinfectants used for its implementation. The work aimed to analyze the market of veterinary biocides in Ukraine and compile a list of the most commonly used for disinfection of veterinary clinic facilities. According to the research results, it was found that from 2020 to 2024, the market of veterinary medicines and biocides in Ukraine experienced significant fluctuations. In particular, the largest number of registrations of veterinary drugs (299) and biocides (90) was recorded in 2020. In 2021, a sharp decrease in registrations was noted, especially for biocides, for which 41.1 % fewer registration certificates were issued than the previous year. In 2022, a temporary increase in the issuance of registration certificates was established due to the registrations of 17 more drugs and 35 more biocides. In 2024, the number of registration certificates issued, compared to the previous year, was 6 fewer for drugs and 13 more for biocides. The increase in the number of registration certificates for biocides after 2021 was due to the registration of more insect-acaricidal agents against the background of a decrease in the registration of technical and antiseptic agents. Thus, among all registered products of this group, the number of registration documents issued for insect-acaricidal products in different years ranged from 66 to 94.7 %, and for technical products decreased from 20 % in 2020 to 5.3 % in 2024. The share for antiseptic products was only in 2020 and 2022 and amounted to 5.0 and 18.4 %, respectively. Similar dynamics were observed in the process of re-registration of biocides. A clear trend was established towards an increase in the share of insect-acaricidal products (from 66 % to 81.6 %), a gradual decrease in the share of technical products, and a small number of antiseptic products (8.2–14 %). It was determined that with a difference of 16.2 %, domestic manufacturers' products prevail in the market of our country, and in the list of the most used for disinfection of veterinary clinic facilities, products containing more than two active substances account for 25 %, based on alcohols, quaternary ammonium compounds and oxidants – 16.6 % each, halogen-containing – 12.6 %, and based on aldehydes, phenols and alkalis – 4.2 %.

Key words: *veterinary clinics, disinfection, facilities, biocides, disinfectants, technical biocidal products, antiseptic biocidal products, registration, registration certificate.*

Аналіз ринку та використання біоцидних засобів у ветеринарних клініках України

О. М. Лисак, Р. А. Пеленьо✉

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Ключовим аспектом у забезпеченні ефективної роботи ветеринарних клінік і мінімізації ризику поширення інфекцій є дезінфекція. Від рівня якості проведених дезінфекційних заходів залежить не лише здоров'я тварин, що знаходяться на лікуванні, але й біологічна безпека персоналу та відвідувачів. Результативність санітарної обробки ветеринарних закладів безпосередньо залежить від ефективності дезінфектантів, що застосовуються для її проведення. Метою роботи було проаналізувати ринок ветеринарних біоцидів в Україні та

скласти перелік найбільш вживаних для дезінфекції об'єктів ветеринарних клінік. За результатами проведених досліджень встановлено, що у період з 2020 по 2024 рік ринок ветеринарних лікарських засобів та біоцидів в Україні зазнав значних коливань. Зокрема, найбільша кількість реєстрацій ветеринарних препаратів (299) та біоцидів (90) була зафіксована у 2020 році. У 2021 році відмічено різке зменшення кількості реєстрацій, особливо біоцидів, на які, порівняно із попереднім роком, було видано на 41,1 % менше реєстраційних посвідчень. У 2022 році встановлено тимчасову активізацію видачі реєстраційних посвідчень, яка відбулася внаслідок реєстрацій більшої на 17 штук кількості препаратів та на 35 штук біоцидів. У 2024 році кількість виданих реєстраційних посвідчень, порівняно із попереднім роком, була меншою на 6 штук для препаратів і на 13 штук більшою для біоцидів. Збільшення кількості реєстраційних посвідчень на біоциди після 2021 року відбулося внаслідок реєстрації більшої кількості інсекто-акарицидних засобів на тлі зменшення реєстрації технічних та антисептичних. Так, з-поміж усіх реєстрованих засобів цієї групи кількість реєстраційних документів, виданих на інсекто-акарицидні у різні роки становили від 66 до 94,7 %, на технічні зменшилася з 20 % у 2020 році до 5,3 % у 2024 році, а частка на антисептичні була лише у 2020 і 2022 роках і становила 5,0 та 18,4 % відповідно. Аналогічна динаміка спостерігалася й у процесі повторної реєстрації біоцидів. Встановлено чітку тенденцію до збільшення частки інсекто-акарицидних засобів (з 66 % до 81,6 %), поступового зменшення частки технічних та незначної кількості антисептичних засобів (8,2-14%). Визначено, що з різницею у 16,2 % на ринку нашої держави переважають засоби вітчизняних виробників, а у переліку найбільш вживаних для дезінфекції об'єктів ветеринарних клінік засоби що містять понад дві діючі речовини становлять 25 %, на основі спиртів, четвертинних амонієвих сполук та окисників – по 16,6 %, галогеновмісні – 12,6 %, а на основі альдегідів, фенолів та лугів – по 4,2 %.

Ключові слова: *ветеринарні клініки, дезінфекція, об'єкти ветеринарних клінік, біоциди, дезінфектанти, технічні біоцидні засоби, антисептичні біоцидні засоби, реєстрація, реєстраційне посвідчення.*

Вступ

Нині у забезпеченні здоров'я дрібних тварин і зменшенні ризику поширення зоонозних захворювань ключову роль відіграють ветеринарні клініки (Palii et al., 2014; Nemchenko et al., 2020). Для мінімізації розповсюдження інфекції та налагодження ефективної роботи закладів такого профілю важливим аспектом є проведення дезінфекції, якість якої нерозривно пов'язана з ефективністю дезінфікуючих засобів (Ravliv & Solovei, 2020; Salmanov et al., 2022). Від якості дезінфекційних заходів залежить не тільки здоров'я тварин, що перебувають на лікуванні, але й біологічна безпека персоналу та відвідувачів (Kasianenko et al., 2019).

Актуальною проблему забезпечення ефективності та якості санітарних обробок ветеринарних клінік робить постійно зростаюча резистентність мікроорганізмів до антибіотиків та інших протимікробних препаратів (Ordynska et al., 2019; Ravliv & Solovei, 2020). Зокрема, із появою стійких штамів мікроорганізмів знижується ефективність традиційних дезінфікуючих засобів, а наявність резистентних патогенів у лікувальних закладах є основною причиною розвитку нозокоміальних інфекцій (Kasianenko et al., 2019; Mocherniuk et al., 2022; Salmanov et al., 2022).

Виживання патогенів у середовищах, які раніше вважалися безпечними, сприяє також зростанню ризиків розвитку масштабних спалахів інфекційних хвороб та посилює проблему появи так званих "супербактерій", які є стійкими до більшості засобів боротьби (Mandyhra et al., 2018; Shkromada et al., 2019).

Потреба подолати ці виклики змушує власників клінік використовувати для знезараження приміщень та об'єктів сучасні, більш ефективні засоби, що суттєво підвищує економічні витрати (Kasianenko et al., 2019; Nemchenko et al., 2020). Разом з тим виникає необхідність удосконалення наявних протоколів та розробки нових технологій і підходів проведення дезінфекції (Palii et al., 2014; Mandyhra et al., 2018).

Нині ринок дезінфектантів дозволених для використання у ветеринарії є доволі динамічним та постійно розвивається (Ravliv & Solovei, 2020; Bicout et al., 2022). Асортимент цих засобів характеризується різноманіттям і відрізняється за хімічним складом, спектром дії, способом застосування та ціною (Kasianenko et al., 2019). При виборі оптимального дезінфектанту для конкретної клініки необхідно враховувати тип закладу, види тварин, що у ній перебувають, спектр патогенів, економічні чинники тощо (Palii et al., 2014; Kasianenko et al., 2019). Результати останніх досліджень свідчать про зростання попиту ветеринарних фахівців на екологічно безпечні дезінфектанти, які не створюють небезпеки для тварин, людей та навколишнього середовища (Ravliv & Solovei, 2020; Myronchuk & Peleno, 2023). Також відзначено позитивну динаміку у напрямку виробництва комбінованих засобів, які запобігають розвиткові резистентності (Salmanov et al., 2022).

Саме тому, проведення досліджень, спрямованих на маркетинговий аналіз ринку дезінфектантів в Україні та встановлення тенденцій їх використання у ветеринарних клініках є надзвичайно актуальним (Mocherniuk et al., 2022; Bicout et al., 2022).

Мета дослідження

Метою роботи було проаналізувати ринок ветеринарних біоцидів в Україні та скласти перелік найбільш вживаних для дезінфекції об'єктів ветеринарних клінік.

Матеріал і методи досліджень

Матеріалом для аналізу ринку дезінфектантів був Державний реєстр ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та премісів, вебсайт виробників та дистриб'юторів, наукові публікації та маркетингові звіти. В процесі роботи використано методи інформаційного пошуку, інтерв'ю, порівняння та системного аналізу.

Результати та їх обговорення

З даних представлених на рис. 1 встановлено, що у період з 2020 до 2024 року видача реєстраційних посвідчень ветеринарних лікарських засобів була нерівномірною.

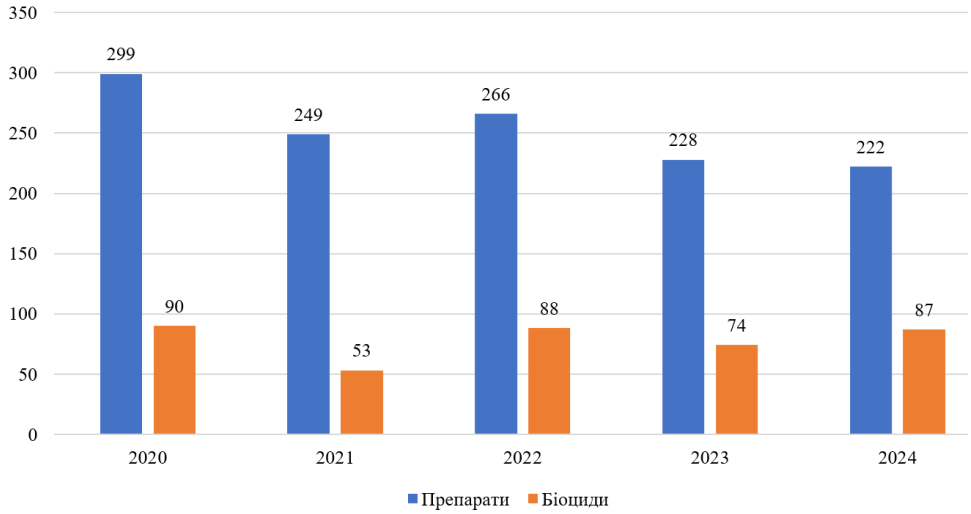


Рис. 1. Видача реєстраційних посвідчень ветеринарних лікарських засобів, шт.

Найбільше реєстраційних документів, як на ветеринарні препарати, так і на біоциди було видано у 2020 році, коли їх кількість становила відповідно 299 та 90 штук. У наступному році відмічено суттєве зменшення кількості виданих посвідчень, особливо для біоцидів, кількість яких була 53 штук і виявилася найменшою за весь досліджуваний період. Кількість препаратів, які пройшли реєстрацію та перереєстрацію у 2021 році була на 50 штук меншою, порівняно із 2020 роком, оскільки саме на таку кількість менше було видано відповідних реєстраційних посвідчень.

У 2022 році встановлено збільшення кількості виданих посвідчень для препаратів до 266, а для біоцидів – до 88 штук, що переважало показники минулого року відповідно на 17 і 35 штук. Це засвідчило тимчасове пожвавлення у реєстрації нових та перереєстрації зареєстрованих раніше ветеринарних засобів. Проте вже у 2023 році обидва показники знову знизилися і становили 228 посвідчень для препаратів та 74 для біоцидів.

Дещо іншу тенденцію, порівняно із попередніми роками, відмічено у 2024 році. В цей період було незначне скорочення видачі реєстраційних документів для препаратів (222 посвідчення) та невелике збільшення для біоцидів (87 посвідчень).

Отже, впродовж останніх 5 років в Україні відбулося зменшення кількості виданих реєстраційних посвідчень для ветеринарних препаратів, тоді як для біоцидів, після різкого зменшення їх реєстрації та перереєстрації у 2021 році, відмічено поступове відновлення, оскільки кількість виданих реєстраційних посвідчень у 2024 році виявилася практично такою ж, як і у 2020 році.

Аналізуючи дані рис. 2 встановлено, що кількість реєстраційних посвідчень про первинну реєстрацію біоцидів у загальній кількості виданих у 2020 році становила 44,4 %, у 2021 році – 35,8 %, у 2022 році – 43,2 %, у 2023 році – 40,5 % та у 2024 році – 43,7 %.

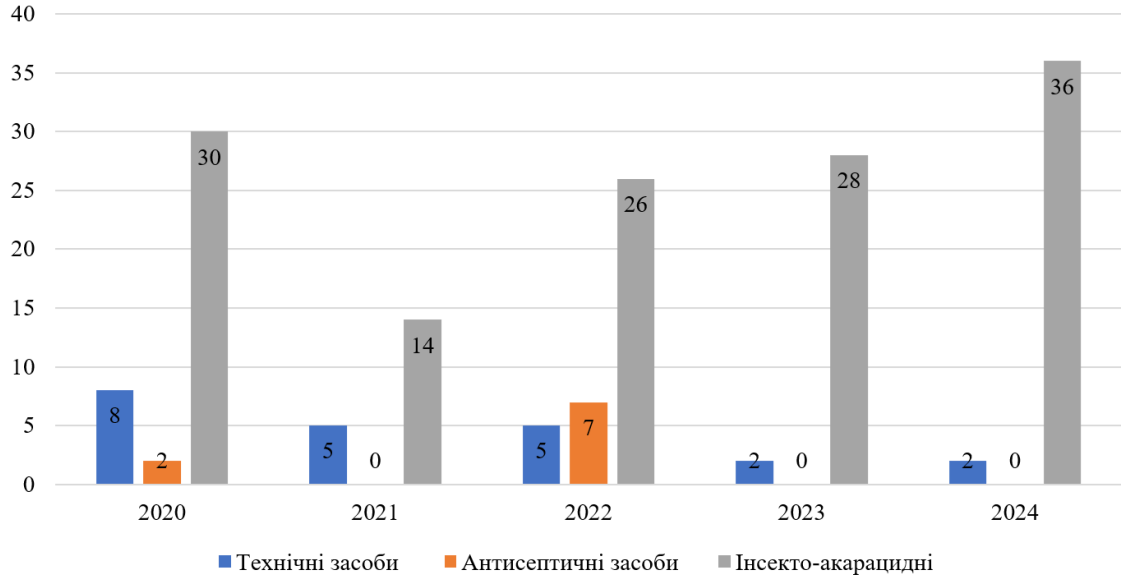


Рис. 2. Кількість виданих реєстраційних посвідчень про первинну реєстрацію біоцидних засобів, шт.

В основному, впродовж досліджуваного періоду реєстрацію проходили інсекто-акарицидні та технічні засоби. Видача реєстраційних посвідчень на антисептичні засоби зафіксована лише у 2020 та 2022 роках і їх кількість, серед зареєстрованих у цей час біоцидів, становила лише 5,0 та 18,4 % відповідно. Частка реєстраційних посвідчень про первинну реєстрацію інсекто-акарицидних засобів у загальній кількості реєстраційних документів виданих на біоциди була 75 % у 2020 році, 73,7 % – у 2021 році, 68,4 % – у 2022 році, 93,3 % – у 2023 році та 94,7 % – у 2024 році. Відсоток документів про реєстрацію технічних засобів у 2020 році був 20 %, у 2021 році – 26,3 %, у 2022 році – 13,2 %, у 2023 році – 6,7 % та у 2024 році – 5,3 %.

Подібною була тенденція видачі реєстраційних посвідчень на ветеринарні лікарські засоби, які проходили повторну реєстрацію. З даних представлених на рис. 3 видно, що як і у первинній реєстрації, чільне місце за отриманими реєстраційними документами зберегли інсекто-акарициді засоби. У 2020 році було перереєстровано 33 засоби, у 2021 – 26 засобів, у 2022 – 38 засобів, у 2023 – 34 засоби та у 2024 році – 40 засобів, що відповідно становило 66, 76,5, 76, 77,2 і 81,6 % від усіх повторно зареєстрованих у ці періоди біоцидів.

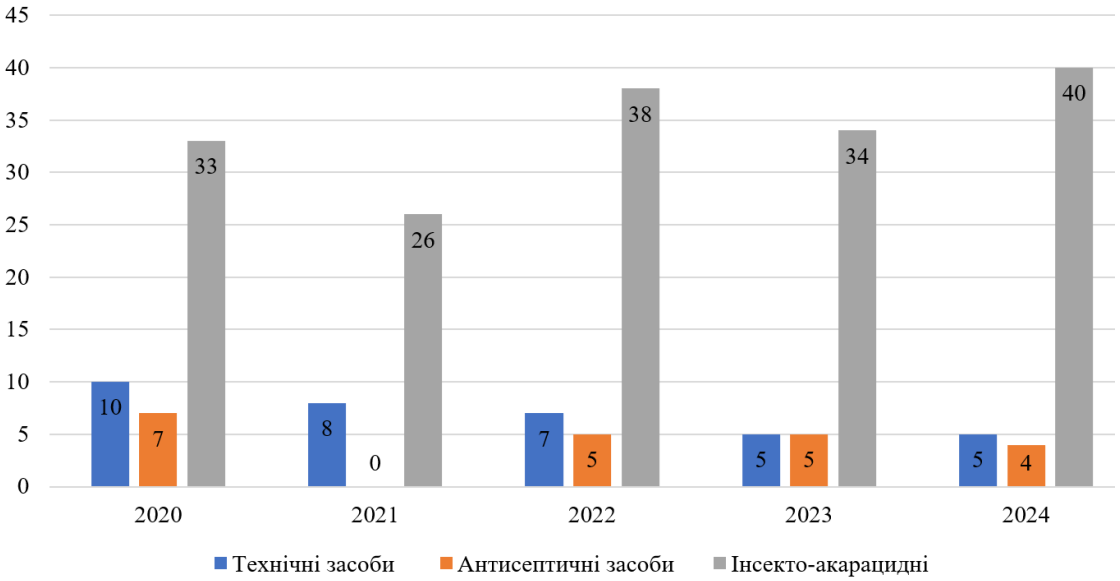


Рис. 3. Кількість виданих реєстраційних посвідчень про повторну реєстрацію біоцидних засобів, шт.

Кількість технічних засобів, які проходили перереєстрацію, була незначно більшою, порівняно з тими, що реєструвалися вперше. У 2020 році їх відсоток у загальній кількості перереєстрованих біоцидів склав 20 %, у 2021 році – 23,5 %, у 2022 році – 14 %, у 2023 році – 11,4 % та у 2024 році – 10,2 %. Перереєстрація антисептичних засобів у період з 2020 по 2024 рік суттєво відрізнялася від їх первинної реєстрації. Зокрема, встановлено, що лише у 2021 році не було видано жодного реєстраційного посвідчення для цієї категорії біоцидів. В той час, як у 2020 році перереєстрацію пройшло 7 засобів, у 2022 і 2023 роках – по 5 засобів і у 2024 році – 4 засоби, що у загальній кількості перереєстрованих біоцидів становило 14, 10, 11,4 і 8,2 % відповідно.

Отже, кількість виданих реєстраційних посвідчень про первинну реєстрацію становила 35,8 – 44,4 % від загальної їх кількості, що свідчить про меншу чисельність на ринку нашої держави нових біоцидних засобів. Найчастіше реєстрацію і перереєстрацію проходили інсекто-акарицидні засоби, тому, що на них у різні роки було оформлено від 66 до 94,7 % реєстраційних документів з-поміж виданих для біоцидів.

Аналізуючи динаміку кількість реєстраційних посвідчень, виданих в Україні на біоцидні засоби вітчизняного та імпортного виробництва з 2020 по 2024 рік (рис. 4) встановлено, що найбільше цих документів для технічних засобів вітчизняного виробництва було видано у 2020 і 2023 роках тоді, як для імпортного – у 2021, 2022 і 2024 роках. При цьому, кількісна перевага вітчизняних засобів над імпортними у 2020 році була на два, а у 2023 році – на три засоби, в той час, як імпортні переважали вітчизняні у 2021 році на п’ять, у 2022 – на два та у 2024 році – на один засіб.

Кількість антисептиків вітчизняних виробників, що одержали реєстраційні посвідчення, була більшою у 2022 році, де їх перевага була у 2 рази, на 1 засіб меншою у 2020 році, і однаковою, по 2 засоби, у 2023 і 2024 роках.

Аналізуючи співвідношення вітчизняних та імпортних засобів (рис. 5), яким у період з 2020 по 2024 рік було видано реєстраційні посвідчення, встановлено, що з різницею у 16,2 % переважали технічні й антисептичні засоби вітчизняних виробників.

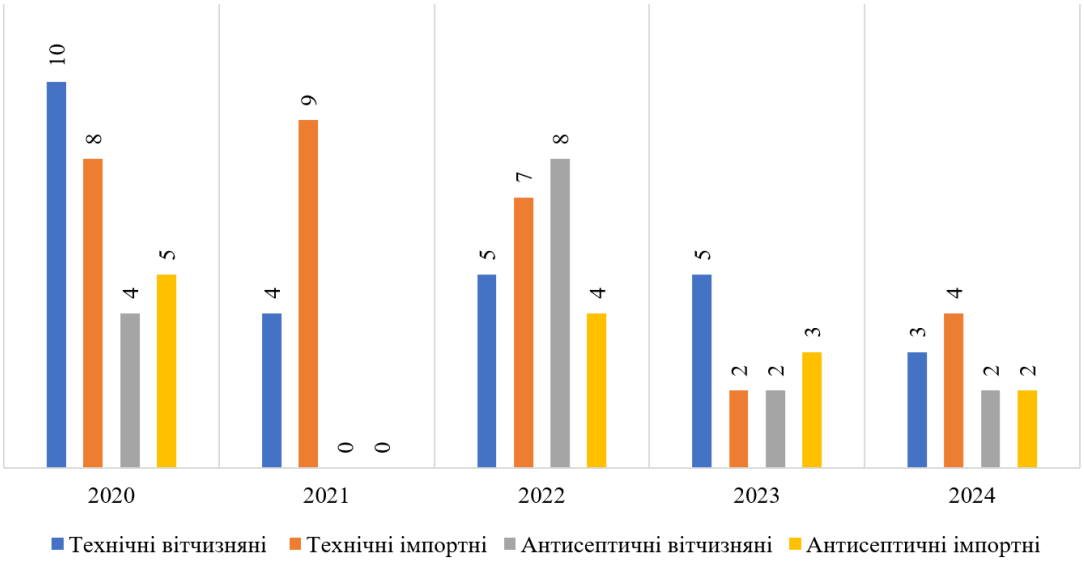


Рис. 4. Кількість виданих реєстраційних посвідчень на технічні й антисептичні біоцидні засоби вітчизняного та імпортного виробництва, шт.

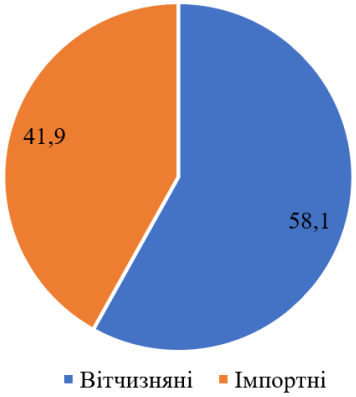


Рис. 5. Співвідношення кількості реєстраційних посвідчень виданих технічним і антисептичним біоцидам вітчизняного та імпортного виробництва, %.

Кількісна перевага засобів вітчизняного виробництва над імпортними може мати як позитивні, так і негативні наслідки. До позитивних аспектів можна віднести те, що така перевага переконливо свідчить про добре розвинену національну виробничу базу, конкурентоспроможність місцевих виробників, здатність пропонувати засоби, більш адаптовані до потреб та вподобання місцевих споживачів. Також, наявність власного виробництва зменшує залежність країни від імпорту, коливань валютних курсів, знижує логістичні витрати та час доставлення, що має важливе значення при формуванні цінової політики. Як негативне, може бути обмеження вибору для споживачів, особливо тоді, коли вітчизняні аналоги поступаються якістю, функціональністю та іншими характеристиками, зниження конкуренції та, як наслідок, стимулів до інновацій та підвищення якості продукції, можливість монополізації ринку домінуючими виробниками та завищення цін тощо.

За результатами проведених інтерв'ю із власниками та працівниками 125 клінік ветеринарної медицини встановлено, що для дезінфекції приміщень, обладнання, інструментів та шкіри рук найчастіше використовують такі засоби, як: "Хлорамін Б", "Йодоформ", "Хлорантин актив", "Етанол", "СефДез Хенд", "Стериліум", "Вінсепт", "Бровадез-плюс", "Віросан", "Санімакс", "Дезірекс", "Крезол", "Перекис водню", "Делаксон", "Virkon S", "Екоцит С", "Каустична сода", "Дезарк 300", "Санідез", "ВетОкс-1000", "Віросан", "Аніозим ДД1", "Октенісепт" та спиртові антисептики. Розподіливши вказані дезінфектанти на групи за їх хімічним складом (рис. 6) встановлено, що у своїй практичній діяльності лікарі ветеринарної медицини використовують засоби, які можна віднести до 8 основних груп.

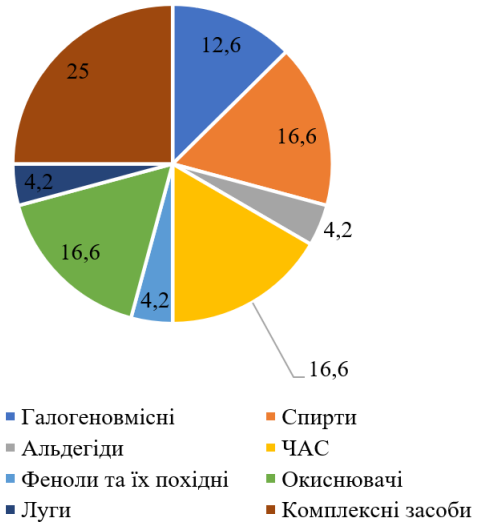


Рис. 6. Частота використання технічних біоцидів різних хімічних груп у клініках ветеринарної медицини, %.

Найменше нині у клініках використовують дезінфекційні засоби, основною діючою речовиною яких є альдегіди, феноли і їх похідні та луги. У загальній кількості найпоширеніших дезінфектантів їх кількість становила по 4,2 %. У 3 рази більше (12,6 %) засобів

належали до галогеновмісних, основними діючими речовинами яких є йод і хлор та по 16,6 % належали до груп спиртів, четвертинних амонієвих сполук та окисників. Найбільша кількість дезінфектантів, яка становила 25 % від загальної кількості найпоширеніших, була нами віднесена до комплексних засобів, через те, що вони у своєму складі містили більше ніж дві діючі речовини.

Висновки

1. У період з 2020 по 2024 рік кількість виданих реєстраційних посвідчень на ветеринарні препарати та біоциди була нерівномірною. Найбільше реєстраційних процедур проведено у 2020 році, а найменше, особливо на біоциди – у 2021 році. Технічні та антисептичні засоби вітчизняного виробництва володіли кількісною перевагою у 16,2 % над імпортними, хоча в окремі роки кількість виданих реєстраційних посвідчень для імпортних засобів була більшою.
2. За досліджуваний період встановлено зменшення кількості первинних і повторних реєстрацій технічних біоцидних засобів, що, в основному, використовуються для дезінфекції об'єктів ветеринарних клінік. Їх частка у загальній кількості реєстрованих біоцидів зменшилася з 20 % у 2020 році до 5,3 % у 2024 році.
3. Збільшення загальної кількості зареєстрованих біоцидів з 2022 відбулося внаслідок первинної та повторної реєстрації інсекто-акарицидних засобів, кількість яких у різні роки становили від 66 до 94,7 %. Реєстрація антисептичних біоцидних засобів була нерегулярною і найбільшу їх кількість, яка становила 18,4 %, було зареєстровано у 2022 році.
4. Для дезінфекцій об'єктів ветеринарних клінік найчастіше використовують комплексні технічні біоцидні засоби (25 %), а також дезінфектанти на основі спиртів, четвертинних амонієвих сполук та окисників (по 16,6 %). Засоби на основі альдегідів, фенолів і лугів застосовувалися найменше (4,2 %).

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E., ... & Winckler, C. (2022). Methodological guidance for the development of animal welfare mandates in the context of the Farm to Fork Strategy. EFSA Journal, 20(7), e07403. DOI: 10.2903/j.efsa.2022.7403.

Kasianenko, O. I., Berezovskyi, A. V., Kasianenko, S. M., & Dolbonosova, R. V. (2019). Analysis of the market of disinfectants in Ukraine. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 20(2), 439–445. DOI: 10.36359/scivp.2019-20-2.56.

Kasianenko, O. I., Berezovskyi, A. V., Kasianenko, S. M., Dolbonosova, R. V. (2019). Analiz rynku dezinfikuiuchykh zasobiv v Ukraini. Naukovo-tekhnichnyi biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn, 20(2), 439–445. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ntbibt_2019_20_2_58 (in Ukrainian).

Mandyhra, M. S., Lysytsia, A. V., Volovyk, H. P., Mandyhra, Yu. M., & Boiko, O. P. (2018). Dezinfektsiia i dovkillia. Veterynarna biotekhnolohiia, 32(2), 355–364. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vbtb_2018_32%282%29__46 (in Ukrainian).

Mocherniuk, M. M., Kukhtyn, M. D., Horiuk, Yu. V., Savchuk, L. B., & Mizyk, V. P. (2022). Identyfikatsiia mikrobioty bioaerozoliu veterynarnykh klinik – zaporuka profilaktyky nozokomialnoi infektsii. Naukovi horyzonty, 25(11), 31–40. DOI: 10.48077/scihor.25(11).2022.31-40 (in Ukrainian).

Myronchuk, V., & Peleno, R. (2023). Retrospective analysis of production of main active ingredients and assortment of disinfectants in Ukraine. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(110), 69–75. DOI: 10.32718/nvlvet11011.

Napnenko, O. O., Kovalenko, V. L., Liasota, V. P., Synytsyn, V. A., Holovko, A. M., & Kukhtyn, M. D. (2017). Zahalni metody profilaktyky shliakhom zastosuvannia kompleksnykh dezinfikuiuchykh zasobiv: [nauk. posib.]; Derzh. nauk.-kontrol. in-t biotekhnolohii i shtamiv mikroorhanizmiv, Derzh. nauk. ustanova "Derzh. tsentr innovats. biotekhnolohii", BNAU. Kyiv ; Nizhyn : Lysenko M. M. (in Ukrainian).

Nemchenko, A., Mishchenko, V., Vynnyk, O., & Danyliuk, B. (2020). Ohliad rozvytku vyrobnytstva antyseptychnykh zasobiv v Ukraini. Molodyi vchenyi, 10(86), 279–283. DOI: 10.32839/2304-5809/2020-10-86-57 (in Ukrainian).

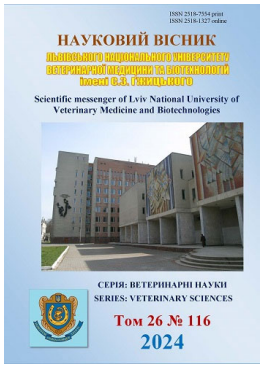
Ordynska, D., Horbatiuk, O., Musiiets, I., Kravtsova, O., Karvatko, T., Prydiuk, O., & Pyskun, O. (2019). Rezystentnist mikroorhanizmiv do dii dezinfikuiuchykh zasobiv. «Bezpechnist ta yakist kharchovykh produktiv u kontseptsii «Iedyne zdorovia»(1-2 chervnia 2023 r.). Conferences of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. 50–51. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/conferences/ article/view/4789/4901 (in Ukrainian).

Palii, H. K., Kovalchuk, V. P., & Fomina, N. S. (2014). Kharakterystyka suchasnoho arsenalu dezinfikuiuchykh zasobiv ta problemy dezinfektolohii. Biomedical and Biosocial anthropologia, 22, 82–85 (in Ukrainian).

Ravliv, Yu. A., & Solovei, Ya. V. (2020). Tovaroznavchyi analiz rynku dezinfektsiinykh zasobiv. Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen, 1, 42–44. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.1 (in Ukrainian).

Salmanov, A. H., Shchehlov, D. V., Artomenko, V. V., Mamonova, M. Yu., & Ushkalov, V. O. (2022). Strymuvannia antymikrobnoi rezystentnosti na pidkhodakh «Iedyne zdorovia». URL: https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11880 (in Ukrainian).

Shkromada, O. I., Dudchenko, Yu. A., Nedzheria, T. I., Abubakari, I. K., Shkromada, O. Y., Dudchenko, Yu. A., ... & Abubakary, Y. K. (2019). Doslidzhennia dezinfikuiuchykh vlastyvostei preparatu kontravir dlia dezinfektsii obiektiv veterynarnoho pryznachennia. Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu, 3(46), 29–34. DOI: 10.32845/bsnau.vet.2019.3.4 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11637
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 615.015.4:547.792'569'56]:004.94

Prediction of biological activity of 4-(3,4 dimethoxybenzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4 triazole-3-thiol

V. P. Martynyshyn[1]✉, V. M. Hunchak[2], B. V. Gutyj[2], O. P. Rudenko[2]

[1]*ZVO "Lviv University of Business and Law", Lviv, Ukraine*
[2]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*

Article info

Received 01.11.2024
Received in revised form 02.12.2024
Accepted 03.12.2024

ZVO "Lviv University of Business and Law", Kulparkivska Str., 99, Lviv, 79021, Ukraine.
Tel.: +38-097-519-13-88
E-mail: doctorvetlviv@ukr.net

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., & Rudenko, O. P. (2024). Prediction of biological activity of 4-(3,4 dimethoxybenzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4 triazole-3-thiol. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 255–259. doi: 10.32718/nvlvet11637

Among the various heterocyclic systems, 1,2,4-triazole derivatives occupy a leading position due to a whole range of unique and valuable properties. 1,2,4-triazole derivatives exhibit a wide range of pharmacological activity, affecting various biochemical processes while having minimal toxicity. Due to their unique chemical structure, these heterocyclic compounds exhibit different biological properties, making them promising for developing new drugs. The work aimed to study new types of activity of 4-(3,4-dimethoxybenzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol using in silico methods, which will allow to expand the avenues of scientific research and establish a promising direction for further testing for this compound. Virtual screening of the compound was performed using the free online service SwissTargetPrediction. Molecular docking was performed using Autodock 4.2.6. Results were visualized using Schrödinger Release 2018-1: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018. ADME assessment was performed using the free SwissADME tool. Analysis of the results of the computer screening demonstrates a promising search for inhibitors of alkaline phosphatase, histidine kinase, phosphodiesterase, anti-inflammatory, antiviral, antitumor, and antifungal activity in 4-(3,4-dimethoxybenzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. The structure of the most active inhibitor in its most probable docked conformation is complementary, which is explained by the presence of a structural element – the 1,2,4-triazole ring. Due to its physical properties, pharmacokinetics, and drug similarity indicators, the selected compound is a promising object for developing a new medicinal substance with antifungal properties.

Key words: *1,2,4-triazole, activity prediction, biological action, in silico studies, molecular descriptors, heterocyclic compounds, antifungal molecules, "structure-activity".*

Прогноз біологічної активності 4-(3,4-диметоксибензиліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

В. П. Мартинишин[1]✉, В. М. Гунчак[2], Б. В. Гутий[2], О. П. Руденко[2]

ЗВО "Львівський університет бізнесу та права", м. Львів, Україна
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Серед різноманіття гетероциклічних систем похідні 1,2,4-триазолу займають провідне місце завдяки цілому спектру унікальних та дуже цінних властивостей. Похідні 1,2,4-триазолу проявляють широкий спектр фармакологічної активності, впливаючи на різні біохімічні процеси, володіючи при цьому мінімальною токсичністю. Завдяки особливій хімічній структурі ці гетероциклічні сполуки виявляють різноманітні біологічні властивості, що робить їх перспективними для розробки нових лікарських засобів. Метою роботи було дослідження нових видів активності 4-(3,4-диметоксибензиліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-

3-тіолу за допомогою in silico методів, що дозволить розширити шляхи наукових досліджень і встановити перспективний напрям подальших випробувань для цієї сполуки. Віртуальний скринінг сполуки був виконаний за допомогою безкоштовного онлайн-сервісу SwissTargetPrediction. Молекулярний докінг здійснювався за допомогою програми Autodock 4.2.6. Візуалізація результатів проводилася за допомогою Schrödinger Release 2018-1: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018. Оцінку ADME було здійснено за допомогою безкоштовного інструменту SwissADME. Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу демонструє перспективний пошук інгібіторів лужної фосфатази, гістидин кінази, фосфодиестераз, протизапальної, противірусної, протипухлинної та протигрибкової активності у 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. Структура найбільш активного інгібітора у своїй найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною, що пояснюється наявністю структурного елементу – кільця 1,2,4-триазолу. Обрана сполука, завдяки своїм фізичним властивостям, а також показникам фармакокінетики та лікоподібності, є перспективним об'єктом для розробки нової лікарської субстанції з протигрибковими властивостями.

***Ключові слова**: 1,2,4-триазол, прогноз активності, біологічна дія, in silico дослідження, молекулярні дескриптори, гетероциклічні сполуки, протигрибкові молекули, "структура-дія".*

Вступ

Вивчення похідних 1,2,4-триазолу є актуальним через їхню універсальність і широке застосування у фармацевтичній, агрохімічній, ветеринарній та матеріалознавчій сферах. Завдяки специфічній хімічній структурі ці гетероциклічні сполуки проявляють різноманітні біологічні властивості, що робить їх перспективними для створення нових лікарських препаратів. Зокрема, похідні 1,2,4-триазолу мають антимікробну, протипухлинну, противірусну, протигрибкову та протизапальну активність. Крім того, вони широко застосовуються у створенні сучасних матеріалів, таких як полімери та рідкі кристали. Їх дослідження важливе також із точки зору екологічної безпеки, оскільки ці сполуки є менш токсичними порівняно з багатьма іншими хімічними агентами. У сільському господарстві похідні 1,2,4-триазолу відіграють ключову роль у розробці фунгіцидів і гербіцидів, сприяючи підвищенню врожайності та захисту рослин від хвороб. У матеріалознавстві вони використовуються для створення інноваційних матеріалів із унікальними характеристиками, такими як корозійна стійкість або каталізаторні властивості. У сфері нанотехнологій ці сполуки допомагають формувати стабільні й функціональні поверхні. Важливим аспектом є їхній потенціал як інгібіторів ферментів, що впливають на метаболічні процеси, що відкриває нові можливості для фармакології. Таким чином, дослідження похідних 1,2,4-триазолу має вагоме значення для розвитку медицини, ветеринарії, аграрного сектора та інноваційних технологій.

Найбільш раціональними моделями дослідження властивостей похідних 1,2,4-триазолу є сучасні комп'ютерні програми, які дозволяють відразу сформувати напрям дослідження для великого масиву молекул і чітко відібрати найбільш привабливі. 1,2,4-Триазоли цікаві науковцям у багатьох країнах світу (Parchenko, 2006; Parchenko et al., 2010). Вони перспективні в якості біологічно активних речовин (Parchenko et al., 2013; Parchenko, 2014), а також при створенні оригінальних малотоксичних та ефективних ліків (Parchenko et al., 2012; Bihdan et al., 2019). Хімічне моделювання молекул за рахунок різних фармакофорних структур призводить до появи нових видів активності, а іноді суттєво підвищує показники відомих активностей (Borisenko et al., 2019; Bihdan et al., 2019). Таким чином, подальше вивчення нових заміщених 1,2,4-триазолу є обґрунтованим та актуальним напрямом наукових досліджень (Parchenko, 2011; Bihdan et al., 2018). Також набувають популярності досягнення вітчизняних науковців, котрі активно займаються розробкою та впровадженням біологічно активних молекул ряду похідних 1,2,4-триазолу у практику (Ogloblina et al., 2023; Prytula et al., 2024). Раніш повідомлялось, що 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол виявляє високу протигрибкову дію, є малотоксичною речовиною та нескладний у синтезі (Bihdan, 2023).

Мета дослідження

Метою нашої роботи є дослідження нових видів активності 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу за допомогою *in silico* методів, що дозволить розширити шляхи наукових досліджень і встановити перспективний напрям подальших випробувань для цієї сполуки.

Матеріал і методи досліджень

Віртуальний скринінг сполуки був виконаний за допомогою безкоштовного онлайн-сервісу SwissTargetPrediction (Daina et al., 2019). Цей веб-інструмент, який функціонує з 2014 року, використовується для прогнозування найімовірніших білкових мішеней для малих молекул. Прогнози базуються на принципі подібності шляхом зворотного скринінгу. Прогнози виконуються шляхом пошуку подібних молекул у 2D та 3D колекції сполук, які, як відомо, експериментально активні на розширеному наборі з 3068 макромолекулярних мішеней. Веб-інтерфейс покращує роботу користувача завдяки новим функціям для легкого введення та покращеного аналізу. Здатність сумісності дозволяє просто надсилати будь-яку вхідну або вихідну молекулу іншим онлайн-інструментам автоматизованого проектування ліків, розробленим SIB Swiss Institute of Bioinformatics.

Молекулярний докінг здійснювався за допомогою програми Autodock 4.2.6 (Morris et al., 2009). Для скринінгу використовувалася кристалографічна структура ферменту "EC 3.4.24.17 Matrix metalloproteinase 3", отримана з RCSB The Protein Data Bank (код кристалу 1B3D) (Chen et al., 1999). Візуалізація результатів проводилася за допомогою Schrödinger Release 2018-1: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018. Параметри сітки для зв'язування становили 49 Å × 45 Å × 61 Å, а координати центру сітки були -4 Å × 28 Å × 17 Å, що

забезпечувало достатньо великий простір для охоплення всієї області ферменту.

Біодоступність. Оцінку ADME було здійснено за допомогою безкоштовного інструменту SwissADME (Daina et al., 2017; Bugnon et al., 2024), що широко використовується в медичній хімії для аналізу фармакокінетики, біодоступності та взаємодії малих молекул з ферментами. У цьому сервісі враховуються шість фізико-хімічних характеристик: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість. Кожна з цих характеристик має свій фізико-хімічний діапазон, який візуалізується рожевою зоною на діаграмі. Для того, щоб молекула вважалася подібною до лікарських засобів, її радіолокаційний профіль повинен повністю лежати в межах цієї зони.

Результати та їх обговорення

Прогнозування ймовірності прояву певних біологічних активностей хімічними речовинами дозволяє обрати найвідповідніші тести для їх дослідження. Це також допомагає визначити, які речовини з наявних у дослідника найбільш імовірно матимуть бажані ефекти. Серед усіх теоретично можливих варіантів будуть відібрані структури нових сполук, що мають найвищий потенціал для досягнення потрібної біологічної активності, відповідно до поставлених завдань. Використовуючи результати комп'ютерного скринінгу, дослідник може виявити нові механізми дії або ефекти раніше вивчених сполук. Дані попередньої оцінки біологічного потенціалу 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу наведено у формі радіальної діаграми (рис. 1).



Рис. 1. Результати прогнозу біологічної активності 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу показує, що сполука має потенціал для інгібування лужної фосфатази, гістидинкінази, фосфодіестераз, а також проявляє протизапальну, противірусну, протипухлинну та протигрибкову активність. Важливим аспектом прогнозування є відсутність високої токсичності, а також тератогенного, канцерогенного, мутагенного й ембріотоксичного ефектів у досліджуваної сполуки.

Сполука демонструє широкий спектр біологічної активності, зокрема найбільший інтерес викликає її дія як інгібітора лужної фосфатази та протигрибковий ефект. Останній, ймовірно, пов'язаний із здатністю інгібувати фермент "Matrix metalloproteinase 3". Наявність замісника у 4-му положенні триазольного кільця може сприяти підвищенню інгібуючої активності щодо лужної фосфатази та появі інших видів біологічної активності.

Білки з родини матриксних металопротеїназ (ММР) відіграють значну роль у розщепленні білків позаклітинного матриксу та беруть участь у ремоделюванні тканин під час нормальних фізіологічних процесів, таких як розвиток ембріона та репродукція. Водночас вони залучені в патологічні процеси, зокрема грибкові запалення та метастазування пухлин. Більшість ММР секретуються у вигляді неактивних пробілків, які активуються при розщепленні позаклітинними протеїназами. Також вважається, що фермент приймає участь у прогресуванні атеросклерозу, ініціації пухлини та загоєнні ран. На додаток до класичної ролі ММР у позаклітинному просторі, ММР може проникати в клітинні ядра та контролювати транскрипцію, що і дозволяє йому проявляти протигрибкову активність.

У комплексі з комп'ютерним скринінгом нами використаний також підхід *in silico* дослідження для прогнозування спорідненості та просторової орієнтації ліганду в активному центрі ферменту. Дані продемонстрували високу спорідненість обраної сполуки у результаті молекулярного докінгу до ферменту "EC 3.4.24.17 Matrix metalloproteinase 3", зі значенням енергії зв'язування -7,4901 ккал/моль. Взаємодія ліганду з активном центром ферменту достатньо складна

та забезпечена в основному полярними та іонізованими зв'язками, високою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків. Утворений сполукою позитивно іонізований зв'язок з ARG 84 в активному центрі ферменту має довжину 2,86 Å. Завдяки низькому значенню спорідненості зв'язування, ця конформація є однією з найкращих серед результатів молекулярного докінгу. Молекула мала нульові значення RMSD при проведенні докінгу. Було виявлено, що 3,4-диметоксифенільний замісник в 4 положенні 1,2,4-триазольного ядра приймає участь у взаємодії за допомогою негативно іонізованого зв'язку з амінокислотними залишками ASP 237. Атоми цього замісника виступають акцепторами електронів. Основним структурним елементом цієї взаємодії є кільце 1,2,4-триазолу. Обрана сполука, завдяки своїм фізичним властивостям, а також показникам фармакокінетики та лікоподібності, є перспективним об'єктом для розробки нової лікарської субстанції з протигрибковою дією.

Правило п'яти Ліпінського стверджує, що достатній рівень всмоктування біологічно активної молекули більш імовірний, коли молекулярна маса (MW) становить менше ніж 500 г/моль. Цей показник для зазначеної сполуки відповідає цьому критерію, а отже для неї характерне добре поглинання та проникнення.

Згідно з фільтрами лікоподібності Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GlaxoSmithKline), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer), сполука не має жодних порушень. За показниками біодоступності вона має результат 0,53 од., що свідчить про 53% біодоступності при пероральному прийомі. При застосуванні у вигляді м'якої лікарської форми біодоступність має значно більший коефіцієнт. Важливо зазначити, що онлайн експрес-скринінг лікоподібності за допомогою радара біодоступності SwissADME повністю підтверджує відповідність сполуки таким параметрам, як ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) і гнучкість (FLEX).

Висновки

1. Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу демонструє перспективний пошук інгібіторів лужної фосфатази, гістидин кінази, фосфодиестераз, протизапальної, противірусної, протипухлинної та протигрибкової активності у 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу.

2. Структура найбільш активного інгібітора у своїй найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною, що пояснюється наявністю структурного елементу – кільця 1,2,4-триазолу.

3. Обрана сполука, завдяки своїм фізичним властивостям, а також показникам фармакокінетики та лікоподібності, є перспективним об'єктом для розробки нової лікарської субстанції з протигрибковими властивостями.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Bihdan, O. A. (2023). Syntez, khimichna modyfikatsiya ta biolohichni vlastyvosti 3-,4-,5- tryzamishchenykh-1,2,4-triazol-3-tioniv (Dis. dokt. farm. nauk) [Synthesis, chemical modification and biological properties 3-, 4-, 5-three substituted-1,2,4-triazole-3-thiones Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia (in Ukrainian).

Bihdan, O., Gotsulya, A., Parchenko, V., & Izhboldin, O. (2019). Influence Of Different Determination Of 1,2,4-Triazols On The Growth, Development And Yield Of Grain Sorghum. Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences, 10(2), 1156–1160. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/17999.

Bihdan, O., Parchenko, V., Zazharskyi, V., Fotina, T., & Davydenko, P. (2019). Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl) yliden) amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their retrievalproducts. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci., 10(1), 464–474. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/17564.

Bihdan, O., Parchenko, V., Zazharskyi, V., Fotina, T., & Davydenko, P. (2018). Influence Of 3-(3-Fluorophenyl)-6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]-Triazolo- [3,4-B][1,3,4]Thiadiazine On The Cultural Properties Of Pathogenic Mycobacterium Bovis. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 9(6), 166–170. URL: https://dspace.dsau.dp.ua/handle/123456789/854.

Borisenko, N. N., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Gubenko, I. Ya., Mykhailiuk, Y. O., Riznyk, O. I., Aleksieiev, O. G., Gutyj, B. V., Lysianska, H. P., & Kurinnyi, A. V. (2019). Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with ImmunoModulating Activity. Research J. Pharm. and Tech., 12(11), 5255–5259. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/15801/1/ShowPDF_Paper.aspx.pdf.

Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. Nucleic acids research, 52(W1), W324–W332. DOI: 10.1093/nar/gkae300.

Chen, L., Rydel, T. J., Gu, F., Dunaway, C. M., Pikul, S., Dunham, K. M., & Barnett, B. L. (1999). Crystal structure of the stromelysin catalytic domain at 2.0 A resolution: inhibitor-induced conformational changes. Journal of molecular biology, 293(3), 545–557. DOI: 10.1006/jmbi.1999.3147.

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific reports, 7, 42717. DOI: 10.1038/srep42717.

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for effi-

cient prediction of protein targets of small molecules. Nucleic acids research, 47(W1), W357–W364. DOI: 10.1093/nar/gkz382.

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of computational chemistry, 30(16), 2785–2791. DOI: 10.1002/jcc.21256.

Ogloblina, M. V., Bushueva, I. V., Martynyshyn, V. P., Parchenko, V. V., Soloviov, S. O., & Gladisheva, S. A. (2023). Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine «Vetmikoderm» for veterinary . Farmatsevtychnyi Zhurnal, 6, 83–93. DOI: 10.32352/0367-3057.6.23.06.

Parchenko, V. V. (2006). Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole-3-thione derivatives which contain furan core. Dys cand. farm. nauk. Kyiv; 207 (in Ukrainian).

Parchenko, V. V. (2011). Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives. Farmacevtychnyi zhurnal, 3, 49–53.

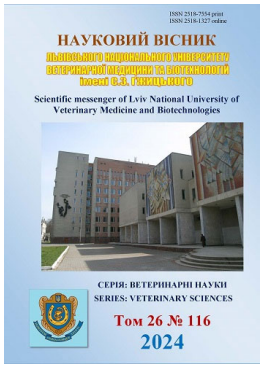
Parchenko, V. V. (2014). Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones: Dys. d-ra. farm. nauk; 361 (in Ukrainian).

Parchenko, V. V., Erohin, V. V., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2010). Synthesis, transformation, physical and chemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-aminoderivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol with fragments of furan remains. Zaporozh. med. Zhurnal, 12(4), 83–87.

Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2012). Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. Intellectual Archive, 1(7), 63–72.

Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepskyi, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2013). Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperedynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-iltioacetate]. Zaporozhye medical journal, 1, 39–41. DOI: 10.14739/2310-1210.2013.1.15453 (in Ukrainian).

Prytula, R. L., Parchenko, V. V., Bushuieva, I. V., & Trokhymchuk, V. V. (2024). Antifungal properties of new 1,2,4-triazole derivatives (literature review). Farmatsevtychnyi Zhurnal, 2, 33–44. DOI: 10.32352/0367-3057.2.24.03.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11638
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.7.09:591.463.4]:616-073.7

Sonographic diagnostics, prevalence and age-based dynamics of the manifestation of prostate gland pathologies in dogs

V. R. Serhiienko, S. V. Naumenko, V. I. Koshevoy✉

State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine

Article info

Received 04.11.2024
Received in revised form 04.12.2024
Accepted 05.12.2024

State Biotechnological University, Kharkiv, Alchevskykh Str., 44, 61002, Ukraine.
Tel.: +38-063-075-75-40
E-mail: vsevolod_koshevoy@yahoo.com

Serhiienko, V. R., Naumenko, S. V., & Koshevoy, V. I. (2024). Sonographic diagnostics, prevalence and age-based dynamics of the manifestation of prostate gland pathologies in dogs. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 260–269. doi: 10.32718/nvlvet11638

Modern requirements for the welfare of domestic animals are focused not only on compliance with the requirements of maintenance, feeding, but also on ensuring a long active life of animals, especially older ones – 8–10 years and more. The problems that practical veterinary andrology constantly faces are due to the age factor, hormonal and metabolic changes and quite often, a long-term lack of sexual use of males, which lead to the occurrence of reproductive pathologies, including – the prostate gland. The main among these pathologies are the development of hyperplasia, inflammatory processes and neoplasms – all of them cause discomfort in animals and can significantly worsen the quality of life. Therefore, monitoring the condition of the prostate in dogs, especially older ones, is an urgent task. At the same time, it is important to establish the dynamics of the manifestation of prostate diseases and develop diagnostic and differential criteria. This can be done with the help of modern ultrasound scanners, the regular use of which for the diagnosis of sexual pathologies in males is a perfect tool used all over the world. Therefore, the purpose of this work was to conduct sonographic diagnostics of the prostate in dogs, whose owners turned to private veterinary clinics in the city of Kharkiv in 2022–2024. to establish diagnostic and differential signs, forms of manifestation, prevalence of prostate pathologies depending on the age of the male. The key characteristics of prostate scanograms in normal, with prostatitis, hyper- and neoplasia, cystic lesions were determined. It was shown that in dogs aged 7–9 years, prostate pathologies were detected in 41.2 % of the total number of examined animals (in particular, prostatitis in 38.2 %, including acute form in 14.7 %, and chronic – in 23.5 % of dogs). In older males (10 years and older), pathological changes in the prostate were diagnosed in 81.3 % of the number of examined animals, with chronic prostatitis being the most common in them (84.6 % of the number of animals with prostate pathology). On the contrary, in younger dogs, pathological processes in the prostate gland were rarely visualized. Thus, further research by the authors of the article will be aimed at developing an effective means of treating prostatitis in dogs, as a significant component of the structure of prostate diseases.

Key words: *andrology, diagnostics, inflammation, prostate, pathology, dog, sonography.*

Сонографічна діагностика, поширеність та вікова динаміка прояву патологій передміхурової залози у псів

В. Р. Сергієнко, С. В. Науменко, В. І. Кошевой✉

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

Сучасні вимоги до добробуту домашніх тварин зосереджені не тільки на дотриманні вимог утримання, годівлі, а й на забезпеченні тривалого активного життя тварин, особливо старшого віку – 8–10 і більше років. Проблеми, з якими стикається повсякчас практична ветеринарна андрологія обумовлені віковим фактором, гормонально-метаболічними змінами та досить часто, тривалою відсутністю статевого використання самців, що призводять до виникнення репродуктивних патологій, у тому числі – передміхурової залози (простати). Основними серед цих патологій є розвиток гіперплазії, запальні процеси та новоутворення – усі

вони викликають дискомфорт у тварин і здатні значно погіршувати якість життя. Тому моніторинг стану простати у псів, особливо старшого віку, є актуальним завданням. При цьому, важливо встановити динаміку прояву хвороб передміхурової залози і розробити діагностичні й диференційні критерії. Здійснити це можливо за допомоги сучасних ультразвукових сканерів, регулярне застосування яких для діагностики статевих патологій у самців є досконалим інструментом, використовуваним у всьому світі. Отже, метою даної роботи було проведення сонографічної діагностики простати у псів, господарі яких зверталися у приватні ветеринарні клініки міста Харкова у 2022–2024 рр. для встановлення діагностично-диференційних ознак, форм прояву, поширеності патологій передміхурової залози залежно від віку самця. Було визначено ключові характеристики сканограм простати у нормі, за простатиту, гіпер- і неоплазії, кістозних уражень. Показано, що у псів віком 7–9 років патології передміхурової залози визначалися у 41,2 % з загальної кількості обстежених тварин (зокрема, простатит у 38,2 %, у тому числі в гострій формі у 14,7 %, а у хронічній – 23,5 % псів). У самців старшого віку (10 років і більше) патологічні зміни простати діагностували у 81,3 % з числа обстежених тварин, при чому найбільшого поширення у них мав хронічний простатит (84,6 % від кількості тварин із патологією простати). Напроти, у псів молодшого віку патологічні процеси у передміхуровій залозі візуалізувалися рідко. Таким чином, подальші дослідження авторів статті будуть спрямовані на розроблення ефективного засобу терапії простатиту у псів, як вагомої складової структури захворювань передміхурової залози.

Ключові слова: *андрологія, діагностика, запалення, простата, патологія, собака, сонографія.*

Вступ

Передміхурова залоза у тварин і її захворювання є предметом досліджень численної кількості як науковців в галузі ветеринарної андрології, так і практичних лікарів ветеринарної медицини (Krakowski et al., 2022). Особливе значення простата має у псів – одних з основних домашніх улюбленців, у яких вона є єдиною додатковою статевою залозою і відіграє важливу роль не лише в реалізації їх репродуктивної функції, а й вагомою складовою здоров'я цього виду тварин, захворювання якої знижують якість їх життя (Levin et al., 2013; Wang et al., 2024). Питанням поширеності захворювань простати у псів приділяється значна увага дослідників з усього світу, якими визнано сонографічну діагностику стану передміхурової залози одним з головних методів визначення її стану (Fulton, 2021; Spada et al., 2021).

Ретроспективно аналізуючи сонографічні знімки отримані від 1003 псів Mantziaras et al. (2017) встановили, що у 47,5 % були наявні ознаки патологічних процесів у простаті. Захворювання передміхурової залози у псів старшого віку (в середньому 9 років) є поширеною проблемою, з якою звертаються власники тварин у ветеринарні клініки Великобританії (Lea et al., 2022). Двома найчастішими захворюваннями передміхурової залози у собак є гіперплазія передміхурової залози і простатит (Niżański et al., 2014; Spada et al., 2024). Простатит зазвичай викликається інфекціями, спричиненими аеробними бактеріями, які можуть бути як грампозитивними, так і грамнегативними, у старих псів часто перебігає разом із супутнім циститом і характеризується основними збудниками – *Staphylococcus* spp. та *Escherichia coli*, що виявляються у сечі та секреті простати (Hertzer et al., 2021; Phongphaew et al., 2021). Значно рідше реєструється хронічний неінфекційний лімфоплазмоцитарний простатит, який описаний декількома клінічними випадками, підтверджений гістопатологічно, проте питання його етіології, засобів лікування і поширеності у псів залишаються не вивченими (Kalogianni et al., 2022). Також у науковій літературі описані окремі клінічні випадки розвитку простатиту у псів після зараження збудниками *Bartonella henselae, Streptococcus canis* (Balakrishnan et al., 2014; Slaviero et al., 2023).

Більшість випадків простатиту у псів відзначається на тлі розвитку гіперплазії передміхурової залози, яка широко зустрічається у некастрованих собак віком від 5 років, вважається, що основною причиною її появи є аномальне перетворення тестостерону в дигідротестостерон за допомогою ферменту 5-альфаредуктази, який впливає на розмір і кількість клітин залози, посилює місцевий ангіогенез (Angrimani et al., 2018). Понад 80 % інтактних псів старше 5 років мають об'єм простати від 2 до 6,5 разів більший, ніж у здорових собак із такою ж вагою (Socha et al., 2018). В якості біомаркерів гіперплазії можуть використовуватися глюкоза, тригліцериди і холестерин, які визначаються у секреті простати, також у хворих псів значно погіршується якість сперми (Aquino-Cortez et al., 2017).

Важливою патогенетичною ланкою хвороб простати у псів, на нашу думку, є оксидативний стрес. За даними Domosławska-Wyderska et al. (2024), вікові гормональні зміни можуть активізувати хронічну запальну реакцію в передміхуровій залозі, що спричиняє утворення активних форм кисню до пошкодження ДНК і гіперпластичної трансформації клітин простати. Серед біомаркерів репродуктивної функції псів велику кількість становлять протеїни – альбуміни, кластерин, лактотрансферин, металопротеїназа та простат-специфічна естераза (CPSE), що представляє до 90% білків, синтезованих простатою, і є важливим показником оцінки можливості використання самців даного виду у процесі відтворення (Holst et al., 2021; Melandri & Alonge, 2021). Рівень CPSE (<52,3 нг/мл) вважається нормальним показником для псів зі здоровою передміхуровою залозою, що підтверджено ультразвуковим дослідженням (Bucci et al., 2023).

Загальні клінічні ознаки захворювань передміхурової залози включають дизурію та гематурію, гемоспермію/піоспермію, тенезми, біль у животі, ригідну ходу та сепсис, але дані клінічні ознаки зустрічаються за різних патологічних станів простати, встановлення точного діагнозу перед початком лікування вкрай важливо. З цією метою золотим стандартом додаткових діагностичних методів, які використовуються для оцінки простати є ультразвукове дослідження – воно дозволяє визначити розмір і зовнішній вигляд передміхурової залози, диференціювати вогнищеву або дифузну ехогенність, простатомегалію або кістозні зміни (Troisi et al., 2015; Harvey et al., 2024). Ультразвукове дослідження є широко використовуваним методом оцінки стану передміхурової залози собак,

попередні анатомічні, гістологічні та візуалізаційні дослідження проілюстрували чітку залежність між репродуктивним статусом (інтактним або кастрованим) та розміром передміхурової залози у самців (Bosma et al., 2022).

Диференціальна діагностика простатиту, гіперплазії і карциноми передміхурової залози у псів за допомогою оцінки експресії S100/кальгрануліну в біоптатах залози показала значно вищу кількість клітин S100A8/A9 у зразках тканин собак з простатитом порівняно з гіперплазією та здоровими тваринами, проте не виявила відмінностей між групами запалення, гіпер- на неоплазії (Weinekötter et al., 2023). Зауважимо, що існують повідомлення про застосування комп'ютерної томографії для діагностики стану простати у псів, зокрема, виявлення неоднорідності, оцінка щільності і співвідношення довжини, ширини і висоти передміхурової залози можуть бути корисними параметрами в діагностиці аденоми простати (Lee et al., 2011; Pasikowska et al., 2015; Yang et al., 2023).

Таким чином, діагностика стану простати у псів за допомоги ультразвукових сканерів є важливою складовою андрологічної диспансеризації, проведення якої має не тільки визначити патологічні процеси в ній, а й здатна надати певні диференційні критерії різних патологічних станів (Russo et al., 2021).

Мета дослідження

Метою роботи було проведення сонографічної діагностики простати у псів, господарі яких зверталися у приватні ветеринарні клініки міста Харкова у 2022–2024 рр. для встановлення діагностично-диференційних ознак, форм прояву, поширеності патологій передміхурової залози залежно від віку самця.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили в умовах ветеринарної клініки "Ветексперт" (м. Харків) у 2022–2024 рр. Всього було обстежено 138 некастрованих псів різного віку, порід і живої маси для оцінки поширеності патологій передміхурової залози. За андрологічної диспансеризації, що включала обов'язкове проведення сонографічного дослідження простати у всіх псів, визначали загальну кількість тварин із ознаками патологій сечостатевої системи та виявляли серед них тварин з ураженнями простати, зокрема гострого та хронічного простатиту. Аналізували їх поширеність у чотирьох груп самців залежно від віку – 1–3 роки (перша група), 4–6 років (друга група), 7–9 років (третя група) та 10 років і старше (четверта група).

Для визначення стану сечостатевої системи проводили сонографічну діагностику за допомоги ультразвукового сканеру "Woodpecker UDC-L" (Китай), як описано у рекомендаціях і вказівках (Mattoon & Nyland, 2015; Pollard et al., 2015; Cory, 2016). На підставі визначення змін ехоструктури простати у псів визначали диференційні критерії за різних патологічних станів порівняно із здоровими тваринами. Дослідження здійснювали з дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986), 1-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) та закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006).

Результати та їх обговорення

Комплексний діагностичний алгоритм визначення стану передміхурової залози у псів включає наступні елементи: збір анамнестичних даних, клінічний огляд, за можливості ректальне дослідження, гематологічні дослідження, біохімія крові, аналіз сечі і визначення мікрофлори (за потреби), цитологічне дослідження сечі або секрету простати та сонографічне дослідження (Zhang et al., 2016; Niżański et al., 2020). За допомогою останнього можна провести диференціальну діагностику, встановити ступінь ураження залози, однак, насьогодні, набувають поширення більш високовартісні і складні методи, що дозволяють встановити точний діагноз – біопсія, з метою оцінки клітинного складу, мікрофлори залози, тощо (Alonge et al., 2018; Russo et al., 2021).

За сонографічного дослідження простати у псів нами отримано наступні результати. У нормі передміхурова залоза пса чітко окреслена та має рівний контур. Вона може мати різну форму – від сферичної до грушоподібною, визначаються дві чітко виражені частки (долі) – ліва та права (рис. 1).

Паренхіма простати в нормі помірно ехогенна, однорідна. Уретра, що проходить через простату, візуалізується на її тлі як чітка гіпоехогенна смуга (рис. 2). Через середину простати можуть поздовжньо проходити тонкі ехогенні смуги – фіброзна тканина навколо уретральної трубки (рис. 3).

При гострому простатиті передміхурова залоза, як правило, збільшена (рис. 4). У важких випадках візуалізується крапчаста структура підвищеної ехогенності. Гіпоехогенні ділянки, мабуть, представляють крововилив, некроз чи абсцес. У разі поширення запалення у тканини, що оточують простату, її контури стають нечіткими. Хронічний простатит також може мати на сканограмі плямисту структуру, але у всіх випадках спостерігали загальне підвищення ехогенності.

Дифузні захворювання паренхіми, серед яких гіперплазія, запальні процеси, тощо реєструються доволі часто (рис. 4–5). Помірна гіперплазія передміхурової залози широко поширене захворювання некастрованих собак. Простата часто збільшується, але зберігає рівний контур і нормальну форму. Ехоструктура залишається однорідною, ехогенність зазвичай підвищена.

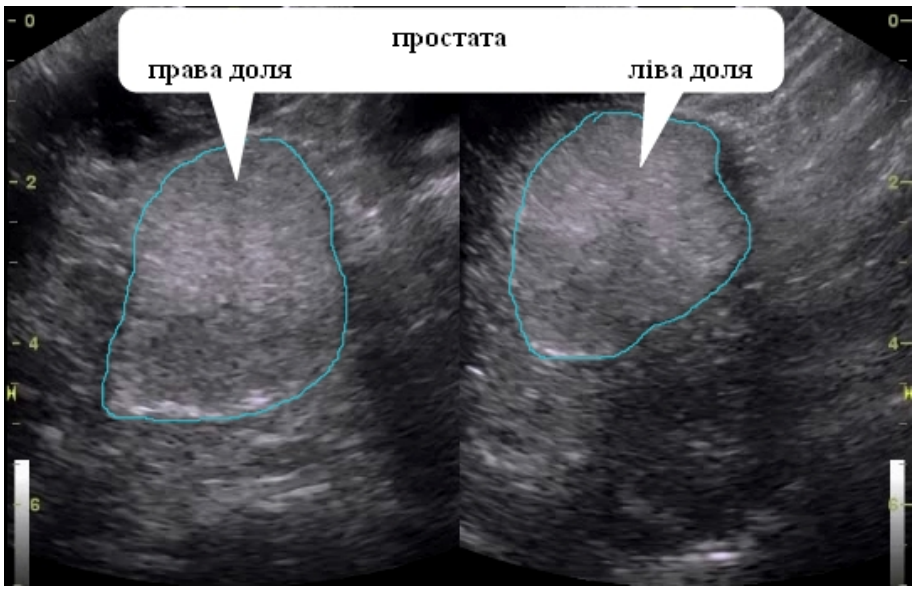


Рис. 1. Продольне сканування передміхурової залози пса у нормі

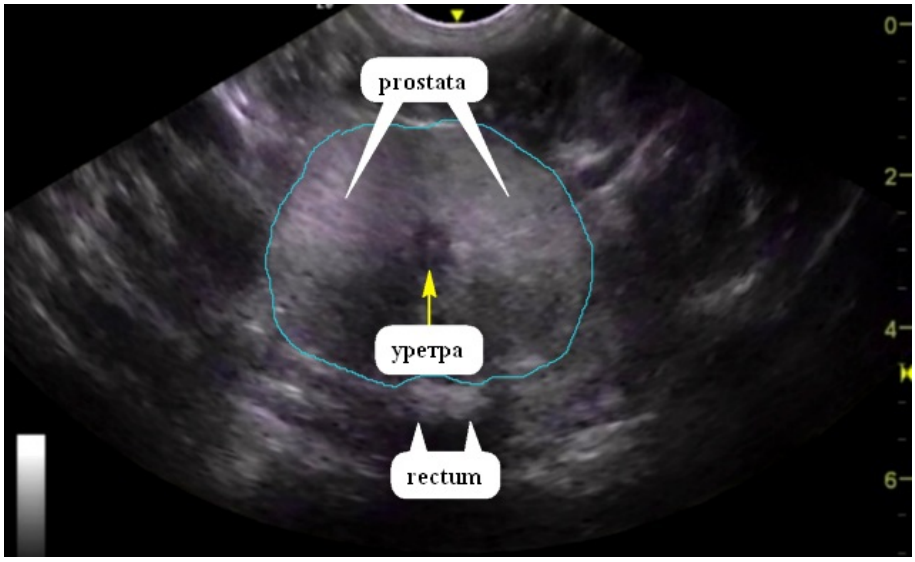


Рис. 2. Поперечне сканування передміхурової залози пса у нормі



Рис. 3. Поперечне сканування простати пса у нормі. Візуалізація фіброзної тканини навколо уретральної трубки

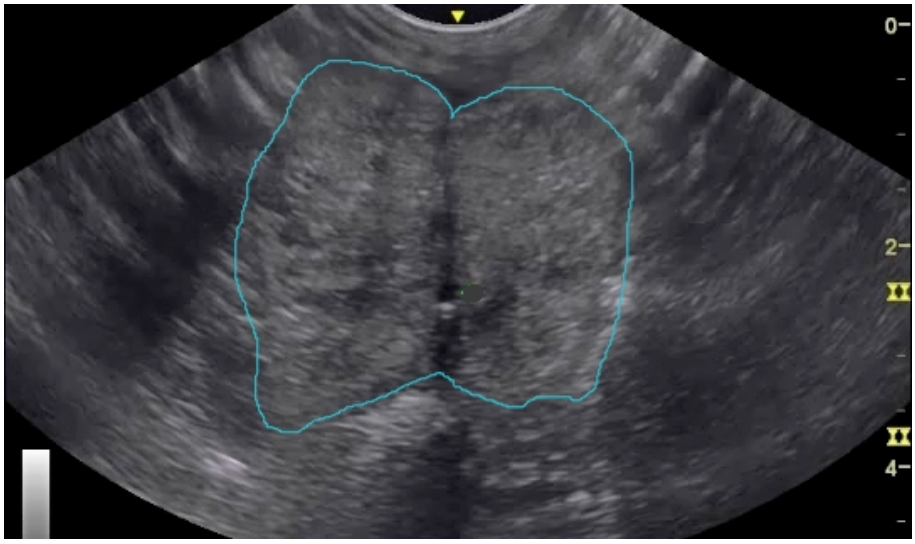


Рис. 4. Гострий простатит на тіл гіперплазії передміхурової залози у некастрованого пса

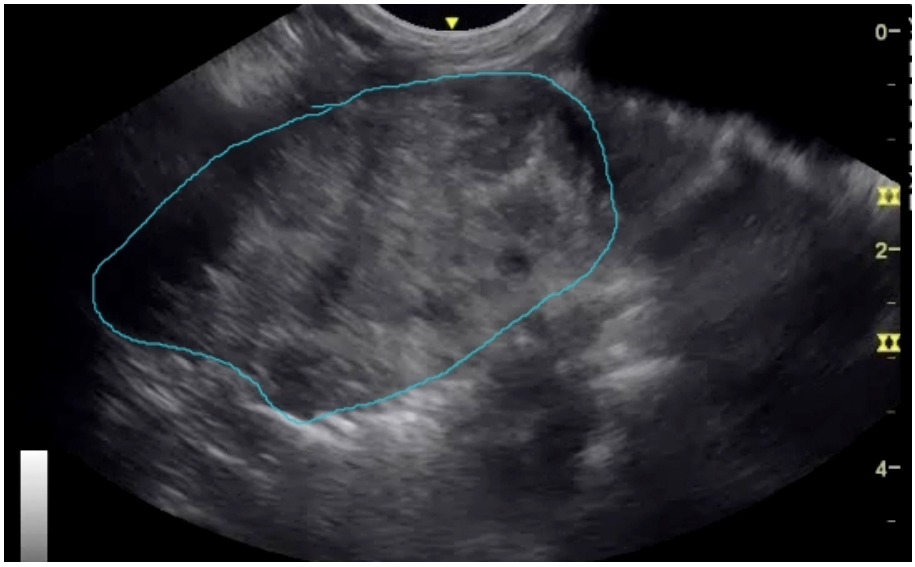


Рис. 5. Множинні дрібні кісти в паренхімі простати у пса за гіперплазії

Найпоширеніші фокальні ураження, що виявляються за допомогою ультразвукового дослідження передміхурової залози – кісти простати. Дрібні кісти (менше 1 см у діаметрі) з рівною, чітко окресленою стінкою і однорідним анехогенним вмістом зазвичай не мають клінічного значення та можуть являти собою скупчення секрету простати (рис. 6–7).

Кісти більші за розміром призводять до асиметричного збільшення передміхурової залози. На рис. 8 показано сканограми простати некастрованого пса, на якій визначається велика парапростатична кіста, що поширюється краніально від сечового міхура. Вона має чітко окреслену стінку та неоднорідний вміст. Інколи стінки кіст можуть бути потовщеними, нерівними, мати неоднорідний вміст, рідше всередині візуалізуються перетинки.

Пухлини простати собаки зазвичай не діагностуються, доки не досягнуто пізньої стадії. Таким чином, локальні вузликові потовщення у здоровій паренхімі простати зазвичай не виявляються. Натомість візуалізується помірно збільшена простата, часто з нерівними та нечіткими контурами. Ехоструктура плямиста, із загальним підвищенням ехогенності. З цього опису видно, що відрізнити неоплазію простати від хронічного простатиту за допомогою одного лише ультразвукового дослідження дуже складно.

Пухлини можуть бути розташовані екстрапростатично або парапростатично (рис. 9).

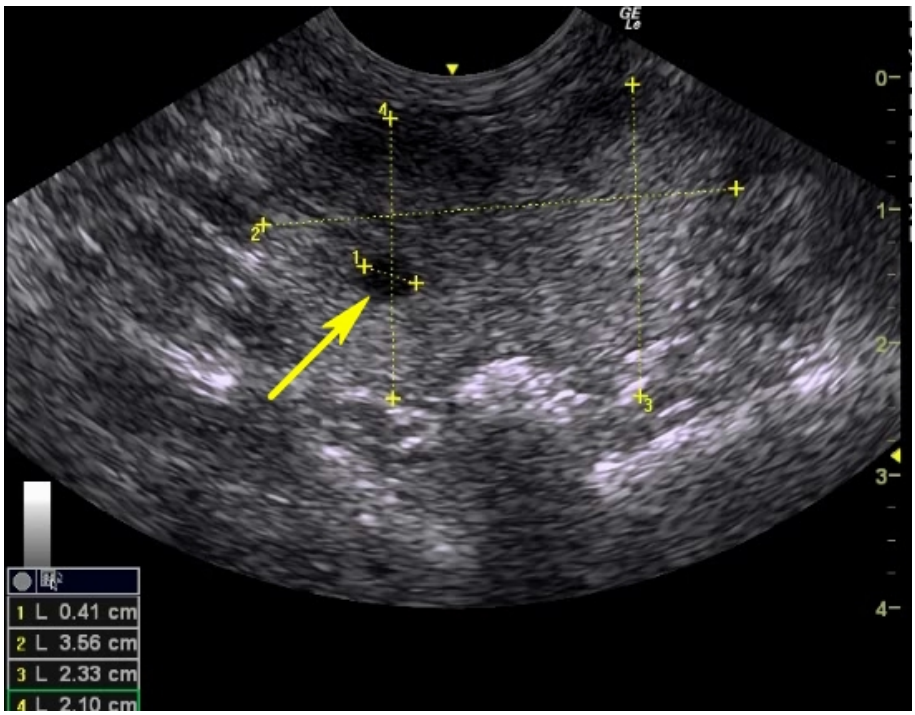


Рис. 6. Дрібна кіста (вказано стрілкою) діаметром 4 мм з рівною, чітко окресленою стінкою у передміхуровій залозі пса віком 6 років

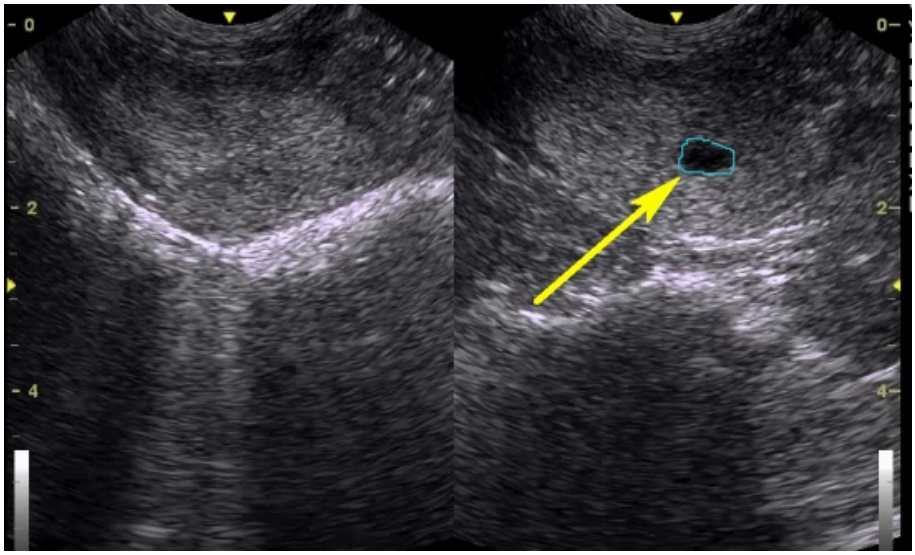
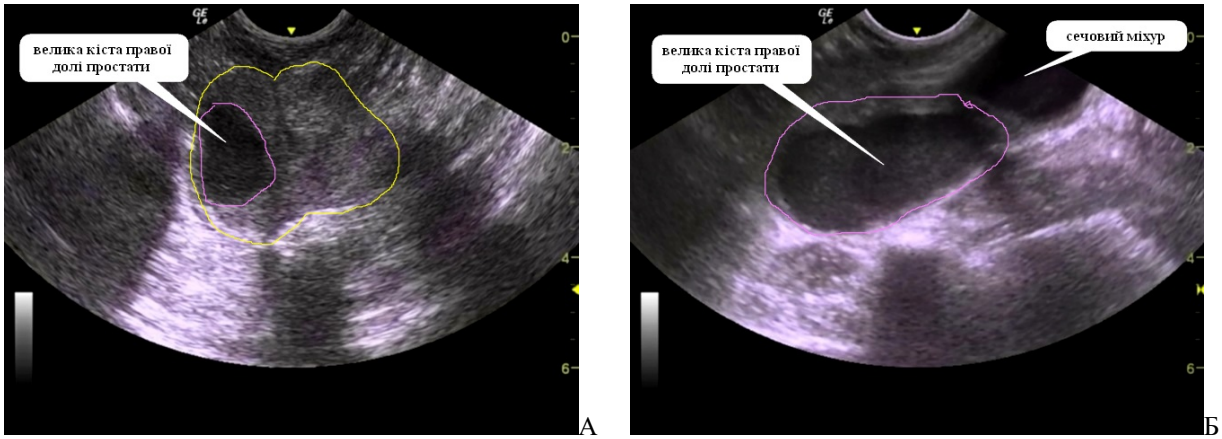
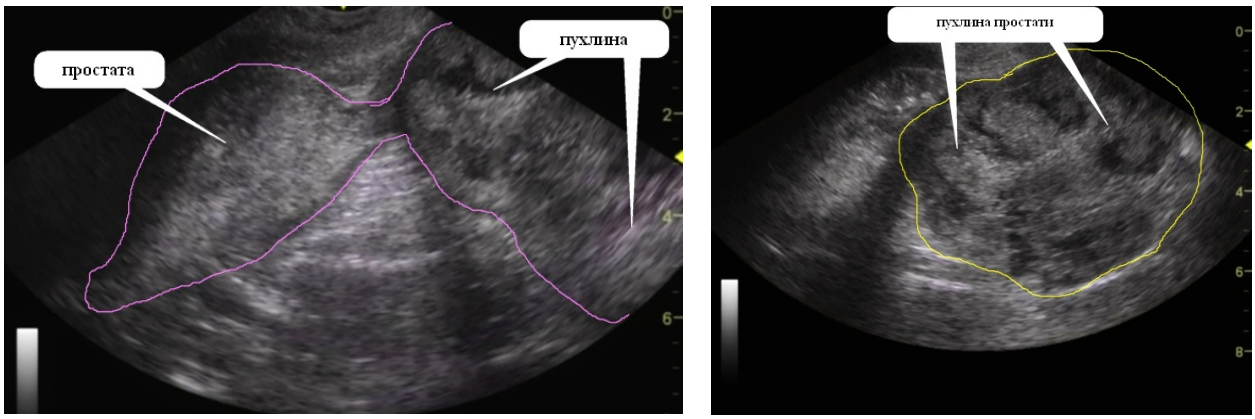


Рис. 7. Кіста простати (вказано стрілкою) з однорідним анехогенним вмістом у пса віком 4 роки



А Б

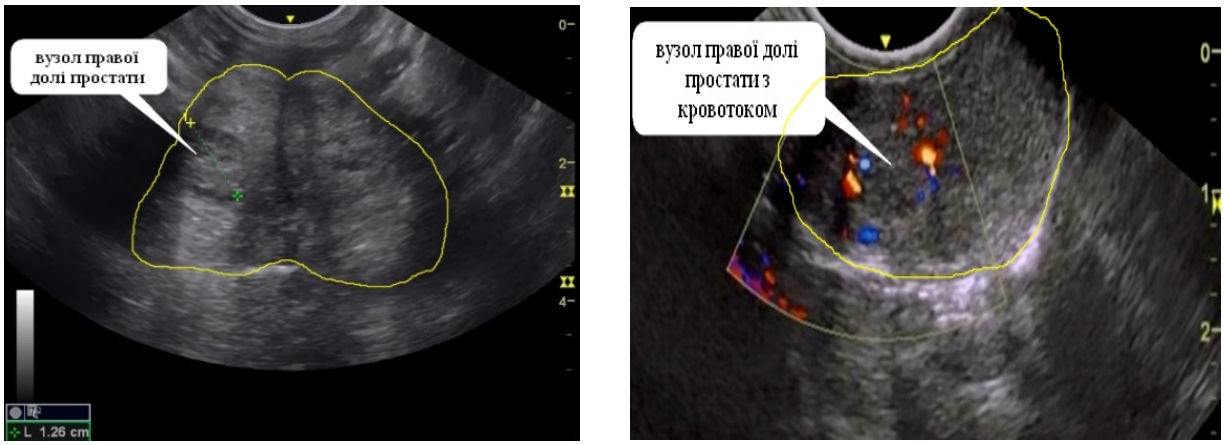
Рис. 8. Велика кіста правої долі передміхурової залози: А – поперечне сканування; Б – продольне сканування



А Б

Рис. 9. Екстрапростатична пухлина у некастрованого собаки (А), що поширюється краніально від сечового міхура (Б)

Передбачається, що фокальна мінералізація, що дає ефект акустичного затінення, більш характерна для неоплазії, ніж для хронічного простатиту. Гіпертрофія передміхурової залози у кастрованого собаки завжди підозріло схожа на неоплазію та вимагає проведення біопсії. Збільшення лімфатичних вузлів у підпоперековій ділянці більше характерно для неоплазії, але може спостерігатися і у разі хронічної інфекції. Тому для встановлення остаточного діагнозу зазвичай потрібно проведення біопсії (Wang et al., 2024).



А Б

Рис. 10. Вузол правої долі простати, що містить дрібні кісти (А, поперечне сканування) та доплерографічна візуалізація кровотоку у ньому, що визначається переважно перинодально (Б, продольне сканування).

Оцінюючи поширеність патологій передміхурової залози псів враховували віковий фактор, як один з провідних факторів, за даними літератури, що сприяє зростанню кількості хворих тварин. Отримані дані і їх статистична обробка наведені у таблиці 1.

За сучасними даними щодо етіопатогенезу простатиту у псів варто зауважити роль мікрофлори, як провідного чинника гострої форми захворювання, та наявність, у більшості випадків, ознак гіперплазії залози за хронічного простатиту. Хоча гіперплазія простати (доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ДГКЗ), що у людини і тварин виокремлена в окрему нозологічну одиницю, наявність її у патогенезі простатиту має розглядатися не як окрема патологія, супутня чи основна, що призвела до запалення, а як її патогенетична ланка, особливо важлива у псів старшого віку.

Враховуючи це, з даних таблиці 1 видно, що у псів віком 10 і більше років всі випадки простатиту супроводжувалися ознаками гіперплазії залози. Напроти, у молодих псів це спостерігалося значно рідше (33,3–50,0 %). Загальна поширеність патологій передміхурової залози у псів віком 1–3 і 4–6 років була низькою (4,3–14,6 %), серед яких простатит у гострій або хронічній формі виникав лише у 4,3–9,7 % з обстежених тварин.

Значення вікового фактору у виникненні хвороб простати, широко описане у науковій літературі, було підтверджено у даному дослідженні, так, у псів віком 7–9 років патології передміхурової залози визначалися у 41,2 % з загальної кількості обстежених тварин. З них, у 38,2 % реєструвався простатит, у тому числі в гострій формі у 14,7 % псів, а у хронічній – 23,5 %. Пси старшого віку (10 років і більше) мали патологічні зміни простати, що діагностували у 81,3 % з числа обстежених тварин, при чому найбільшого поширення у них мав хронічний простатит (84,6 % від кількості тварин із патологією простати).

Таблиця 1
Поширеність патологій простати у псів різних вікових груп

Показник	Групи псів за віком:			
	1–3 роки	4–6 років	7–9 років	10 років і старші
Кількість обстежених тварин (гол.)	47	41	34	16
Тварин із ознаками патологій сечостатевої системи (гол. / %)	7 / 14,9	14 / 34,2	24 / 70,6	14 / 87,5
Із них: - з патологією простати (гол. / % від загальної кількості обстежених тварин / % від кількості псів з ознаками патологій сечостатевої системи);	2 / 4,3 / 28,6	6 / 14,6 / 42,9	14 / 41,2 / 58,3	13 / 81,3 / 92,9
- з ознаками гіперплазії (гол. / % від кількості псів з патологіями простати);	1 / 50,0	2 / 33,3	8 / 57,1	13 / 100,0
- з гострим простатитом, згідно з анамнезом діагностованим вперше (гол. / % від загальної кількості обстежених тварин / % від кількості псів з патологією простати);	2 / 4,3 / 100,0	4 / 9,7 / 66,7	5 / 14,7 / 35,7	2 / 12,5 / 15,4
- з хронічним простатитом, (гол. / % від загальної кількості обстежених тварин / % від кількості псів з патологією простати).	–	2 / 4,9 / 33,3	8 / 23,5 / 57,1	11 / 68,8 / 84,6

Простатит та гіперплазія передміхурової залози, як правило, менш поширені у кастрованих собак, ніж у інтактних, однак неоплазія передміхурової залози має вищу частоту у кастрованих самців порівняно з інтактними самцями (Bosma et al., 2022). За даними Lea et al. (2022) гострий простатит діагностувався в 63 % випадків, хронічний простатит – в 37 % випадків і в 40 % випадків виявляли абсцеси різного розміру у передміхуровій залозі псів (n = 82) середнім віком 9 років. Майже у всіх обстежених тварин найбільш поширеною ультразвуковою знахідкою була гіперплазія простати, у 20 % випадків виявляли ознаки мінералізації, що могли бути пов'язані як з хронічним простатитом, так і розвитком неоплазій. Часто спостерігається одночасний розвиток гіперплазії та простатиту і, отже, хворий пес потребує комбінованого лікування цих двох станів (Niżański et al., 2014).

Ультразвукове дослідження з контрастним посиленням є ефективним інтрументом оцінки перфузії передміхурової залози у нормальних і хворих собак, хоча інтерпретація контрастних ультразвукових ознак все ще може бути суб'єктивною (Spada et al., 2024). На рис. 10 нами показано сканограму вузла правої долі простати пса, в якому доплерографічно було виявлено кровоток, проте згідно результатів Newell et al. (1998) за розвитку простатиту змін кровопостачання, порівняно із здоровими псами не визначається, а отже дане явище скоріше є ознакою неоплазії, аніж інших патологій простати.

Висновки

Проведений комплекс досліджень дозволив встановити основні форми прояву патологій передміхурової залози у псів, їх вікову динаміку і сонографічні критерії діагностики:

1. Поширеність патологій простати становила від 4,3–81,3 % серед усіх обстежених тварин і виявляла залежність від віку пса, зокрема, у самців віком 7–9 років була на рівні 58,3 %, а 10 років і старше – 92,9 % від кількості тварин із патологіями сечостатевої системи.

2. Основними формами прояву, що визначалися на сканограмах були гіперплазія залози (33,3–100 %), гострий простатит (15,4–100 %) і хронічний простатит (33,3–84,6 %) від кількості тварин з патологіями простати.

3. За простатиту у псів спостерігали загальне підвищення ехогенності, ознаки її гіперплазії, причому за гострої форми переважно крапчасту структуру, а за хронічної – плямисту.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Alonge, S., Melandri, M., Leoci, R., Lacalandra, G. M., & Aiudi, G. (2018). Ejaculation effect on blood testosterone and prostatic pulsed-wave Doppler ultrasound in dogs. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 53(2), 70–73. DOI: 10.1111/rda.13277.

Angrimani, D. S. R., Silvestrini, G. R., Brito, M. M., Abreu, R. A., Almeida, L. L., & Vannucchi, C. I. (2018). Effects of benign prostatic hyperplasia and finasteride therapy on prostatic blood flow in dogs. Theriogenology, 114, 103–108. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.03.031.

Aquino-Cortez, A., Pinheiro, B. Q., Silva, H., Lima, D., Silva, T., Souza, M. B., Viana, D. A., Xavier Júnior, F., Evangelista, J., Brandão, F. Z., & Silva, L. (2017). Serum testosterone, sperm quality, cytological, physicochemical and biochemical characteristics of the prostatic fraction of dogs with prostatomegaly. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 52(6), 998–1003. DOI: 10.1111/rda.13009.

Balakrishnan, N., Pritchard, J., Ericson, M., Grindem, C., Phillips, K., Jennings, S., Mathews, K., Tran, H., Birkenheuer, A. J., & Breitschwerdt, E. B. (2014). Prostatitis, steatitis, and diarrhea in a dog following presumptive flea-borne transmission of Bartonella hen-

selae. Journal of clinical microbiology, 52(9), 3447–3452. DOI: 10.1128/JCM.00942-14.

Bosma, F., Wijsman, S., Huygens, S., & Passon-Vastenburg, M. (2022). Ultrasonographic measurements of the prostate gland in castrated adult dogs. Acta veterinaria Scandinavica, 64(1), 15. DOI: 10.1186/s13028-022-00634-1.

Bucci, R., Del Signore, F., Vignoli, M., Felici, A., Russo, M., Maresca, C., & Carluccio, A. (2023). Canine prostatic serum esterase and strain and 2D-shear wave sonoelastography for evaluation of normal prostate in dogs: Preliminary results. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 58(9), 1311–1319. DOI: 10.1111/rda.14435.

Cory, S. (2016). Small Animal Diagnostic Ultrasound, 3rd edition. The Canadian Veterinary Journal, 57 (5), 538. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4827748.

Domosławska-Wyderska, A., Zduńczyk, S., & Rafalska, A. (2024). Potential role of oxidative stress in pathogenesis of benign prostatic hyperplasia in male dogs. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 59(5), e14580. DOI: 10.1111/rda.14580.

Fulton, R. M. (2021). Focused Ultrasound of the Fetus, Female and Male Reproductive Tracts, Pregnancy, and Dystocia in Dogs and Cats. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 51(6), 1249–1265. DOI: 10.1016/j.cvsm.2021.07.008.

Harvey, S., McEntee, E., & Cole, S. (2024). Bacterial Prostatitis Secondary to Salmonella enterica serovar Enteritidis in an Immunocompetent Dog. Journal of the American Animal Hospital Association, 60(5), 202–206. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-7428.

Hertzer, J. N., Fujishiro, M., Lawhon, S. D., & Creevy, K. E. (2021). Treatment and management of Salmonella prostatitis in a heartworm-positive intact male dog: a case report. BMC veterinary research, 17(1), 135. DOI: 10.1186/s12917-021-02836-7.

Holst, B. S., Carlin, S., Fouriez-Lablée, V., Hanås, S., Ödling, S., Langborg, L. M., Ubhayasekera, S. J. K. A., Bergquist, J., Rydén, J., Holmroos, E., & Hansson, K. (2021). Concentrations of canine prostate specific esterase, CPSE, at baseline are associated with the relative size of the prostate at three-year follow-up. BMC veterinary research, 17(1), 173. DOI: 10.1186/s12917-021-02874-1.

Kalogianni, L., Pardali, D., Garcia-Gonzalez, B., Konstantinidis O, A., Psaralexi, E., Patsikas, M., Papazoglou, L., & Adamama-Moraitou K. K. (2022). Lymphoplasmacytic Prostatitis Associated With Urethral Obstruction in a Dog; A Case Report. Topics in companion animal medicine, 46, 100593. DOI: 10.1016/j.tcam.2021.100593.

Krakowski, L., Wieszczeczyński, M., Furmaga, J., Krakowska, I., Opielak, G., Brodzki, P., Piech, T., Grodzka, M., Domagała, D., Furmaga, O., & Rokos, C. (2022). Assessment of the possibility of using biomarkers (CCL11 and TGF-beta 1) in the diagnosis of prostate gland hyperplasia in dogs. Theriogenology, 192, 9–13. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.08.012.

Lea, C., Walker, D., Blazquez, C. A., Zaghloul, O., Tappin, S., & Kelly, D. (2022). Prostatitis and prostatic abscessation in dogs: retrospective study of 82 cases. Australian veterinary journal, 100(6), 223–229. DOI: 10.1111/avj.13150.

Lee, K. J., Shimizu, J., Kishimoto, M., Kadohira, M., Iwasaki, T., Miyake, Y. I., & Yamada, K. (2011). Computed tomography of the prostate gland in apparently healthy entire dogs. The Journal of small animal practice, 52(3), 146–151. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01041.x.

Levin, S., McMahon, E., John-Baptiste, A., & Bell, R. R. (2013). Prostate effect in dogs with the aldosterone receptor blocker eplerenone. Toxicologic pathology, 41(2), 271–279. DOI: 10.1177/0192623312468516.

Mantziaras, G., Alonge, S., Faustini, M., & Luvoni, G. C. (2017). Assessment of the age for a preventive ultrasonographic examination of the prostate in the dog. Theriogenology, 100, 114–119. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.06.010.

Mattoon, J. S., & Nyland, T. G. (2015). Fundamentals of Diagnostic Ultrasound. In Small Animal Diagnostic Ultrasound, 1–49. DOI: 10.1016/b978-1-4160-4867-1.00001-5.

Mattoon, J. S., & Nyland, T. G. (2015). Prostate and Testes. In Small Animal Diagnostic Ultrasound, 608–633. DOI: 10.1016/b978-1-4160-4867-1.00017-9.

Melandri, M., & Alonge, S. (2021). Highlights on the Canine Prostatic Specific Esterase (CPSE): A diagnostic and screening tool in veterinary andrology. Veterinary medicine and science, 7(1), 35–40. DOI: 10.1002/vms3.349.

Newell, S. M., Neuwirth, L., Ginn, P. E., Roberts, G. D., Prime, L. S., & Harrison, J. M. (1998). Doppler ultrasound of the prostate in normal dogs and in dogs with chronic lymphocytic-lymphoplasmocytic prostatitis. Veterinary radiology & ultrasound, 39(4), 332–336. DOI: 10.1111/j.1740-8261.1998.tb01616.x.

Niżański, W., Levy, X., Ochota, M., & Pasikowska, J. (2014). Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 49 Suppl 2, 8–15. DOI: 10.1111/rda.12297.

Niżański, W., Ochota, M., Fontaine, C., & Pasikowska, J. (2020). B-Mode and Doppler Ultrasonographic Findings of Prostate Gland and Testes in Dogs Receiving Deslorelin Acetate or Osaterone Acetate. Animals : an open access journal from MDPI, 10(12), 2379. DOI: 10.3390/ani10122379.

Pasikowska, J., Hebel, M., Niżański, W., & Nowak, M. (2015). Computed Tomography of the Prostate Gland in Healthy Intact Dogs and Dogs with Benign Prostatic Hyperplasia. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 50(5), 776–783. DOI: 10.1111/rda.12587.

Phongphaew, W., Kongtia, M., Kim, K., Sirinarumitr, K., & Sirinarumitr, T. (2021). Association of bacterial isolates and antimicrobial susceptibility between prostatic fluid and urine samples in canine prostatitis with concurrent cystitis. Theriogenology, 173, 202–210. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2021.07.026.

Pollard, R., Nyland, T. G., Berry, C. R., & Mattoon, J. S. (2015). Advanced Ultrasound Techniques. In Small Animal Diagnostic Ultrasound, 78–93. DOI: 10.1016/b978-1-4160-4867-1.00003-9.

Russo, M., England, G. C. W., Catone, G., & Marino, G. (2021). Imaging of Canine Neoplastic Reproductive Disorders. Animals : an open access journal from MDPI, 11(5), 1213. DOI: 10.3390/ani11051213.

Slaviero, M., de Almeida, B. A., da Silva, E. M. S., Konflanz, C., Zitelli, L. C., Siqueira, F. M., & Pavarini, S. P. (2023). Streptococcus canis prostatitis and endocarditis with thromboembolism in a dog with sertoli cell tumour in a cryptic testis and prostatic squamous metaplasia. Veterinary research communications, 47(3), 1759–1766. DOI: 10.1007/s11259-022-10065-y.

Socha, P., Zduńczyk, S., Tobolski, D., & Janowski, T. (2018). The effects of osaterone acetate on clinical signs and prostate volume in dogs with benign prostatic hyperplasia. Polish journal of veterinary sciences, 21(4), 559–566. DOI: 10.24425/pjvs.2018.125601.

Spada, S., Arlt, S., De Felice, D., England, G. C. W., & Russo, M. (2024). Digital postprocessing analysis of prostatic perfusion in neutered dogs. Veterinary radiology & ultrasound, 65(3), 208–218. DOI: 10.1111/vru.13343.

Spada, S., England, G. C. W., Vignoli, M., Carluccio, A., & Russo, M. (2021). Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Prostate Gland in Neutered Dogs. Animals : an open access journal from MDPI, 11(2), 559. DOI: 10.3390/ani11020559.

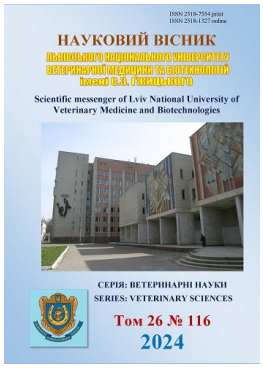
Troisi, A., Orlandi, R., Bargellini, P., Menchetti, L., Borges, P., Zelli, R., & Polisca, A. (2015). Contrast-enhanced ultrasonographic characteristics of the diseased canine prostate gland. Theriogenology, 84(8), 1423–1430. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2015.07.029.

Wang, Y., Ye, Z., Wen, M., Liang, H., & Zhang, X. (2024). TransVFS: A spatio-temporal local-global transformer for vision-based force sensing during ultrasound-guided prostate biopsy. Medical image analysis, 94, 103130. DOI: 10.1016/j.media.2024.103130.

Weinekötter, J., Gurtner, C., Protschka, M., von Bomhard, W., Böttcher, D., Alber, G., Kiefer, I., Steiner, J. M., Seeger, J., & Heilmann, R. M. (2023). Tissue S100/calgranulin expression and blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in prostatic disorders in dogs. BMC veterinary research, 19(1), 234. DOI: 10.1186/s12917-023-03792-0.

Yang, N. S., Johnson, E. G., Palm, C. A., Burton, J. H., Rebhun, R. B., Kent, M. S., & Culp, W. T. N. (2023). MRI characteristics of canine prostatic neoplasia. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 64(1), 105–112. DOI: 10.1111/vru.13149.

Zhang, J., Wu, S., Liu, Y., Qiao, L., Gao, W., Zhang, W., & Liu, Z. (2016). Disruption of Prostate Microvasculature by Combining Microbubble-Enhanced Ultrasound and Prothrombin. PloS one, 11(9), e0162398. DOI: 10.1371/journal.pone.0162398.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11639
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.087.3:661.847'02-022.532]:577.1

Biochemical parameters of nephrotoxicity of zinc hydrocarbonate nanocrystals

V. I. Koshevoy[1]✉, S. V. Naumenko[1], I. I. Bespalova[2], S. L. Yefimova[2]

[1]*State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine*
[2]*Institute of Scintillation Materials of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Article info

Received 04.11.2024
Received in revised form 04.12.2024
Accepted 05.12.2024

State Biotechnological University, Kharkiv, Alchevskykh Str., 44, 61002, Ukraine.
Tel.: +38-063-075-75-40
E-mail: vsevolod koshevoy@yahoo.com

Institute for Scintillation Materials National Academy of Sciences of Ukraine, 60 Nauky ave., Kharkiv, 61072 Ukraine.

Koshevoy, V. I., Naumenko, S. V., Bespalova, I. I., & Yefimova, S. L. (2024). Biochemical parameters of nephrotoxicity of zinc hydrocarbonate nanocrystals. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 270–277. doi: 10.32718/nvlvet11639

Creating a new drug for animals requires detailed preclinical studies of its active ingredient. The problem of mineral element deficiency in animals and poultry, on the one hand, is due to their nutritional deficiency, and on the other hand, is associated with the low bioavailability of compounds presented on the pharmaceutical market. Nanotechnologically synthesized substances are widely introduced in the world, which not only significantly increase the bioavailability of such compounds, but also reduce their toxicity in the macroform. Among them, the most common is zinc oxide – its nanoparticles (NPs), obtained by various methods, are successfully used as an effective source of zinc in poultry diets, with pronounced antioxidant, immunomodulatory and anti-inflammatory properties. However, most zinc compounds in nanoform still have a toxic effect on the body, especially with chronic intake. To solve this problem, we developed zinc hydrocarbonate (ZnCN) nanocrystals synthesized by the coprecipitation method, these NPs did not show acute toxicity and were classified as class VI. Further studies are aimed at determining the specific toxicity of ZnCN, including nephrotoxicity, which was the goal of this work. When ZnCN (25–200 mg/kg b. w.) was administered, no signs of intoxication were observed during the experiment. The level of biochemical markers of kidney damage was characterized by a compensatory increase during the administration of the studied compound, and after its cessation in rats of experimental groups 1–3 was at the level of the control group, and in experimental group 4 it had higher values. The urea content and the amount of creatinine in the blood plasma underwent a dose-dependent increase when administering lower doses of 25–50 mg/kg b. w. (experimental groups 1 and 2) these indicators had a slight increase during the study, and at the end of the experiment there were no significant differences from the control group. When administering higher doses of 100–200 mg/kg b. w. in rats of experimental groups 3 and 4 there was an intensification of urea formation and an increase in creatinine levels, which was obviously evidence of the rate of elimination of ZnCN in the animal body. The content of uric acid in the blood of animals of experimental groups 1 and 2 did not show an increase, and in experimental groups 3 and 4 it was higher than the control data throughout the entire period of the study. In general, no signs of pronounced nephrotoxicity of the studied NPs in the studied dosages were noted. Further studies will be aimed at determining the effects of ZnCN on the immune system, antioxidant status, and hormonal balance in animals.

Key words: *zinc, nanoparticles, mineral elements, toxicity, rats.*

Біохімічні параметри нефротоксичності нанокристалів цинку гідрокарбонату

В. І. Кошевой[1]✉, С. В. Науменко[1], І. І. Беспалова[2], С. Л. Єфімова[2]

[1]*Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна*
[2]*Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків, Україна*

Створення нового лікарського засобу для тварин потребує детальних доклінічних досліджень його діючої речовини. Проблема дефіциту мінеральних елементів у тварин і птиці, з одного боку, обумовлена їх аліментарною нестачею, а з іншого – пов'язана з низькою біодоступністю представлених на фармацевтичному ринку сполук. У світі широко впроваджуються нанотехнологічно синтезовані речовини, які не тільки значно підвищують біодоступність таких сполук, а й зменшують їх токсичність у макроформі. Серед них, найбільш поширеним є цинку оксид – його наночастинки (НЧ), отримані різними методами, з успіхом використовуються як ефективне джерело цинку в раціонах птиці, з виразними антиоксидантними, імуномодулювальними і протизапальними властивостями. Проте, більшість сполук цинку у наноформі, все ж виявляють токсичну дію на організм, особливо за хронічного надходження. Для вирішення цієї проблеми нами було розроблено нанокристали цинку гідрокарбонату (ZnCN) синтезовані методом співосадження, дані НЧ не виявляли гострої токсичності і були віднесені до VI класу. Подальші дослідження спрямовані на визначення специфічної токсичності ZnCN, в тому числі нефротоксичності, що було метою даної роботи. За введення ZnCN (25-200 мг/кг м. т.) ознак інтоксикації протягом експерименту не спостерігали. Рівень біохімічних маркерів ураження нирок характеризувався компенсаторним зростанням під час надходження досліджуваної сполуки, а після його припинення у щурів дослідних груп 1–3 знаходився на рівні даних групи контролю, а у дослідній 4 мав вищі значення. Вміст сечовини і кількість креатиніну у плазмі крові зазнавала дозозалежного збільшення за введення нижчих доз 25–50 мг/кг м. т. (дослідні групи 1 і 2) дані показники мали незначне зростання протягом дослідження, а наприкінці експерименту достовірних відмінностей від контрольної групи не мали. За введення вищих доз 100–200 мг/кг м. т. у щурів дослідних груп 3 і 4 відбувалася інтенсифікація сечовиноутворення і збільшення рівня креатиніну, що вочевидь було свідченням швидкості елімінації ZnCN в організмі тварин. Вміст сечової кислоти у крові тварин дослідних груп 1 і 2 зростання не виявляв, а у дослідних групах 3 і 4 був вище даних контролю протягом усього терміну дослідження. В цілому, ознак вираженої нефротоксичності досліджуваних НЧ у досліджених дозуваннях відзначено не було. Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення впливу ZnCN на імунну систему, антиоксидантний статус і гормональний фон у тварин.

Ключові слова: *цинк, наночастинки, мінеральні елементи, токсичність, щури.*

Вступ

Цинк (Zn) є унікальним мінеральним елементом, вивчення біологічної ролі якого тривають понад століття (Hall & King, 2023; Naumenko et al., 2023; Ahmad et al., 2024). Насьогодні доведено, що більше трьохсот типів біологічних функцій прямо чи опосередковано пов'язані з дією Zn – він є компонентом ензимів, протеїнів та факторів транскрипції, що сприяють модуляції імунітету, сигналізації, підтримці структурної цілісності, проліферації та диференціації різних типів клітин (Alhazza et al., 2023; Wang et al., 2024). Абсорбція Zn в кишечнику суворо регулюється, і зазвичай від 16 % до 50 % іонної форми (Zn^{2+}), присутнього в раціоні, поглинається системно, залежно від індивідуальних потреб. Дієта на основі м'яса сприяє засвоєнню Zn^{2+}, тоді як наявність інших металів (кальцій та $Fe^{3+/2+}$) або фітатів (джерело фосфору в насінні та рослинах, які утворюють pH-залежні комплекси з Zn^{2+}) може перешкоджати його засвоєнню (Maares & Haase, 2020; Chen et al., 2024; Fontes et al., 2024).

Останнім часом біомедичні наноматеріали викликають більше занепокоєння через їх унікальні характеристики та перспективи біомедичного застосування (Jiang et al., 2018; Parashar et al., 2024). ZnO-NPs широко використовуються як харчова добавка і Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів США класифіковані як безпечна речовина (Jiang et al., 2018). Крім того, НЧ на основі Цинку виявляють антибактеріальну дію, протипухлинні властивості, що значно розширило спектр їх застосування у біомедичних дослідженнях (Habib et al., 2023).

НЧ цинку оксиду (ZnO-NPs) мають більшу токсичність у порівнянні з іншими наночастинками оксидів металів, таких як Алюміній або Титан, внаслідок схильності до вивільнення іонів (Fujihara & Nishimoto, 2024). Дослідження показали, що ZnO-NPs індукують нейротоксичність через генерацію активних форм Оксигену (АФО) шляхом порушення гомеостазу іонів металів і підвищення рівня вільних Zn^{2+} в цитозолі (Kim et al., 2024). Вивільнення іонів з ZnO-NPs в біологічних середовищах залежить від багатьох факторів, таких як pH, ліганди, присутні в розчині, поверхневі групи або домішки (Adamcakova-Dodd et al., 2014). Дисоціація ZnO-NPs і вивільнення Zn^{2+} в цитозоль відбувається за 2–3 години для різних типів клітин, всі вони зазнають АФО-модуляційної дії цих НЧ (Virych et al., 2024). Інтраперитонеальне введення ZnO-NPs (5 мг/кг м. т., 14 діб) достовірно знижувало масу тіла, ліпопероксидаційні процеси та покращувало функції печінки та нирок, підвищувало рівень ліпідних фракцій у сироватці крові та значно підвищувало рівень глутатіону, каталази у щурів, яких утримували на високоліпідній дієті, а отже, вони виявляють антиоксиданту й антиліпідемічну дію (Mahmoud et al., 2022).

Поведінка ZnO-NPs може залежати від розміру частинок, хоча Baek et al. (2012) встановили, що після перорального введення НЧ (розміром 20 і 70 нм) концентрація цинку в плазмі крові збільшувалася протягом 24 годин, вони розподілялися в печінці, легенях та нирках, протягом 72 годин без виявлення будь-якої значної різниці залежно від розміру частинок або статі щура; кінетика їх елімінації показала, що невелика кількість виводилася з сечею, тоді як більша частина – з калом. Досліджуючи підгостру токсичність ZnO-NPs Amara et al. (2014) дійшли висновку, що ці НЧ здебільшого поглинаються органами в іонній формі, а не у формі твердих частинок. Тривале введення 50 та 500 мг/кг ZnO-NPs мишам продемонструвало мінімальну токсичність, проте дозування 5000 мг/кг змінювало метаболізм та біорозподіл цинку, зокрема активність глутаміно-піровиноградних трансаміназ у сироватці крові та вміст цинку, а також експресію мРНК генів, пов'язаних з метаболізмом цинку (Wang et al., 2016).

Нирки є важливими органами, особливо чутливими до дії різних ксенобіотиків через їх здатність концентрувати токсини і значне кровопостачання (Lin et al., 2016). У дослідженні Abbasalipourkabir et al. (2015) визначали токсичність ZnO-NPs у дозах 50–200 мг/кг м. т., що вводили самцям щурам протягом 10 діб –

було виявлено гістопатологічне ураження печінкової і ниркової тканини, статевих залоз. Клітинно-біохімічні механізми токсичної дії ZnO-NPs зосереджені на порушенні енергетичного обміну, пошкодженні мітохондрій та мембран різних видів клітин, а також зниженні рівня глутатіону в нирках щурів, що свідчить про загальне функціональне пошкодження тканин (Faddah et al., 2012; Zhu et al., 2015). Токсична дія ZnO-NPs призводила до сегментації клубочків, гідропічній дистрофії та некрозу епітеліальних клітин у канальцях, що підтвердило гіпотезу про нирки як орган-мішень для даних НЧ (Esmaeillou et al., 2013).

Порівнюючи *in vitro* та *in vivo* нефротоксичність ZnO-NPs було встановлено, що подоцити оброблені різними концентраціями НЧ (10, 50 та 100 мкг/мл), за даними аналізу МТТ, виявляли зниження життєздатності, а також шляхом проточної цитометрії, було визначено зростання апоптозу і внутрішньоклітинної кумуляції АФО, тоді як після 5-добового введення даних НЧ у дозі 3 мг/кг м. т. щурам у них знижувалася маса тіла, нирковий індекс і активність антиоксидантних ензимів (Xiao et al., 2016). Натомість, Kim et al. (2023) встановили, що за дії ZnO-NPs іони Zn^{2+} спричиняють загибель клітин, опосередковану аутофагією, а не апоптозом.

З іншої сторони, ZnO-NPs можуть з успіхом використовуватися для зменшення нефротоксичності індукованої тіоацетамідом, диметилнітрозаміном або іншими НЧ, зокрема Срібла, здебільшого за рахунок зниження прояву оксидативного стресу, протизапальної активності й антиапоптичної дії (Bashandy et al., 2018; Rani et al., 2022; Shehata et al., 2022). ZnO-NPs покращували активність супероксиддисмутази, каталази та глутатіонредуктази в тканинах нирок, при цьому визначалося зниження вмісту малонового діальдегіду за цисплатин-індукованої нефропатії (Barakat et al., 2020). Доведено, що ZnO-NPs з комплексом екстрактів *Camellia sinensis* успішно використовуються для зниження токсичності глутамату натрію у печінці, нирках та гонадах щурів (El-Shenawy et al., 2019; Hamza et al., 2020). Також дані НЧ у комплексі з алкалоїдом берберином усували негативні наслідки тривалого введення гідроксихлорохіну, в тому числі гепато- і нефротоксичні ефекти (Ghareeb et al., 2021).

Результати Wang et al. (2014) демонструють, що синергетична токсичність, представлена в складній системі, має важливе значення для токсикологічної оцінки та безпеки харчових нанопродуктів, так, пероральне введення ZnO-NPs разом з вітаміном С викликало пошкодження печінки та нирок у мишей. Lee et al. (2016) вказують, що введення НЧ на основі Цинку пероральним або інгаляційним шляхом чинить більш виразний вплив, аніж за ін'єкційного застосування, а для отримання ефективного інструмента управління ризиками необхідно вивчати токсичність при різних шляхах впливу. Напроти, за даними Choi et al. (2015) токсичний вплив 30 мг/кг м. т. ZnO-NPs спостерігали у щурів після внутрішньовенної ін'єкції, але не за перорального надходження. Незалежно від шляху впливу ZnO-NPs спостерігається підвищена концентрація Zn у печінці, нирках, легенях та селезінці, які є органами-мішенями для цих НЧ (Fujihara & Nishimoto, 2024). На нашу думку, досліджуючи специфічну токсичність речовини важливо враховувати потенційний шлях її надходження в організм тварини, тому для визначення нефротоксичності НЧ цинку гідрокарбонату (ZnCN) провели хронічний токсикологічний експеримент використовуючи пероральне надходження різних доз.

Мета дослідження

Метою роботи було оцінити динаміку біохімічних параметрів нефротоксичності (рівень сечовини, сечової кислоти і креатиніну) у самців щурів за хронічного надходження ZnCN.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження виконані в рамках співпраці Державного біотехнологічного університету МОН України з Інститутом сцинтиляційних матеріалів НАН України (ІСМА НАНУ). Наночастинки цинку гідрокарбонату (ZnCN) синтезовано методом співосадження у відділі наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна ІСМА НАНУ (завідувач – член-кореспондент НАНУ С.Л. Єфімова) за договором про науково-практичну співпрацю №2ДБУ-2023 від 05 січня 2023 р. Отриманий розчин був стабілізований 0,6 мас.% полівінілпіролідону і мав кінцеве значення pH 7,5. За даними попередніх досліджень за одноразового внутрішньошлункового введення ZnCN можна віднести до VI класу токсичності – речовини відносно нешкідливі ($ЛД_{50}$>15000,0 мг/кг маси тіла), а за ступенем небезпечності до IV класу – малонебезпечних речовин ($ЛД_{50}$>5000,0 мг/кг маси тіла) (Koshevoy et al., 2023).

За проведення токсико-біохімічних досліджень усі маніпуляції з щурами здійснювали з дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986), 1-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) та закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006). Дослідження були проведені на статевозрілих самцях щурів лінії Вістар (n = 25, масою 200–250 г), що утримувались за оптимальних умов віварію та мали вільний доступ до води та корму. Було сформовано 5 груп тварин – 4 дослідні та контрольну групу, щурам дослідної групи 1 (n = 5) перорально вводили колоїдний розчин досліджуваної сполуки у кількості 25,0 мг/кг, дослідної групи 2 (n = 5) – 50,0 мг/кг, дослідної групи 3 (n = 5) – 100,0 мг/кг, дослідної групи 4 (n = 5) – 200,0 мг/кг, тоді як щурам контрольної групи вводили дистильовану воду в об'ємі 2,0 $см^3$.

Після витримування тварин усіх груп на стандартному раціоні (підготовчий період – 7 діб) тваринам дослідних груп було задано з кормом упродовж 30 діб розчини НЧ ZnCH у вищезазначених дозах. Спостереження за тваринами проводили упродовж основного періоду – 45 діб, коли проводили відбір проб крові, для отримання плазми (на 15-у, 30-у і 45-у добу). Для оцінки нефротоксичності визначали динаміку сечовиноутворення, а також рівень креатиніну і сечової кис-

лоти з використанням наборів реактивів НВП "Філісіт-Діагностика" (Україна). Статистичну обробку одержаних результатів експерименту для визначення біометричних показників (середні значення та їх похибки, порівняння середніх значень за критерієм Стьюдента) проводили за допомогою програми *Microsoft Excel*.

Результати та їх обговорення

Хронічне надходження нанокристалів цинку гідрокарбонату (ZnCN) щурам за весь період спостережень ознак отруєння не викликало. Також, подібно даним щодо гепатотоксичності, досліджені дозування (25–200 мг/кг м. т.) не призводили до ураження нирок, що показано динамікою змін біохімічних показників – рівня сечовини, сечової кислоти і креатиніну. Їх зростання у тварин дослідних груп було свідченням посилення роботи видільної системи у відповідь на введену сполуку, а не виявом її токсичної дії. Дані щодо інтенсивності сечовиноутворення у щурів показані на рис. 1.

Так, рівень сечовини виявляв деякі зміни залежно від дози введеної сполуки. Дослідна група 1 протягом експерименту достовірних змін даного показника порівняно з контролем не виявляла. У щурів дослідної групи 2 (50 мг/кг м. т. ZnCN) відбувалося зростання рівня сечовини на 9,1 % ($P < 0,05$) на 15 добу експерименту, а надалі відзначали лише тенденцію до його збільшення. У дослідній групі 3 на 15 добу відбувалося збільшення сечовини у плазмі крові на 16,6 % ($P < 0,05$), на 30 добу – на 26,1 % ($P < 0,05$), тоді як на 45 добу залишалася лише тенденція до зростання даного показника. Нарешті, за введення максимальної дози – 200 мг/кг м. т. (дослідна група 4) відзначалися виразні зміни динаміки сечовини: на 15 добу дослідження її рівень був вищим контролю на 27,4 % ($P < 0,01$), на 30 добу – на 41,3 % ($P < 0,01$), а на 45 добу залишався більшим на 22,0 % ($P < 0,05$). Рівень креатиніну у плазмі крові за надходження різних доз ZnCN показані на рис. 2.

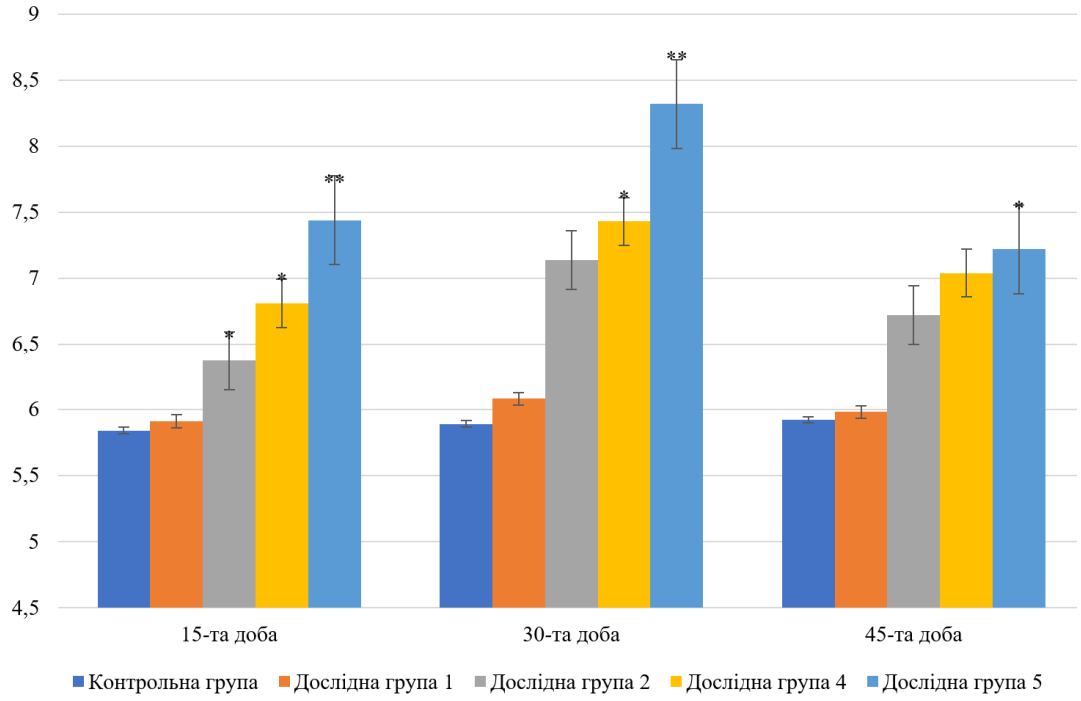


Рис. 1. Динаміка рівня сечовини у плазмі крові щурів за хронічного надходження ZnCN, ммоль/дм^3
Примітки: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$ – порівняно з величинами контрольної групи

Аналізуючи динаміку змін креатиніну в організмі щурів було визначено наступні зміни – на 15-ту добу експерименту у дослідній групі 1 достовірних змін порівняно з контролем не спостерігалося, у дослідній 2 – рівень креатиніну був вищим на 3,7 % ($P < 0,05$), у дослідній 3 – на 12,4 % ($P < 0,001$), а у дослідній 4 – на 19,5 % ($P < 0,001$). Такі зміни вказують на дозозалежне зростання інтенсивності клубочкової фільтрації у нирках щурів. Надалі, на 30 добу дослідження у всіх дослідних тварин відбувалося зростання кількості креатиніну в плазмі крові: на 10,6 % у дослідній групі 1, на 15,2 % – у дослідній 2, на 34,8 % – у дослідній 3 і на 44,1 % – у дослідній 4 ($P < 0,001$). Варто зауважити, що наприкінці дослідження, на 45 добу, рівень креатиніну був меншим значень попереднього періоду, що є свідченням швидкості елімінації введених доз ZnCN, так, у дослідних групах 1 і 2 даний показник не мав достовірних змін, визначаючись на рівні даних контролю, а у дослідних групах 3 і 4 був вищим на 18,4 % і 21,9 % ($P < 0,001$) відповідно. Для комплексної оцінки нефротоксичності синтезованих НЧ також оцінювали зміни кількості сечової кислоти (рис. 3).

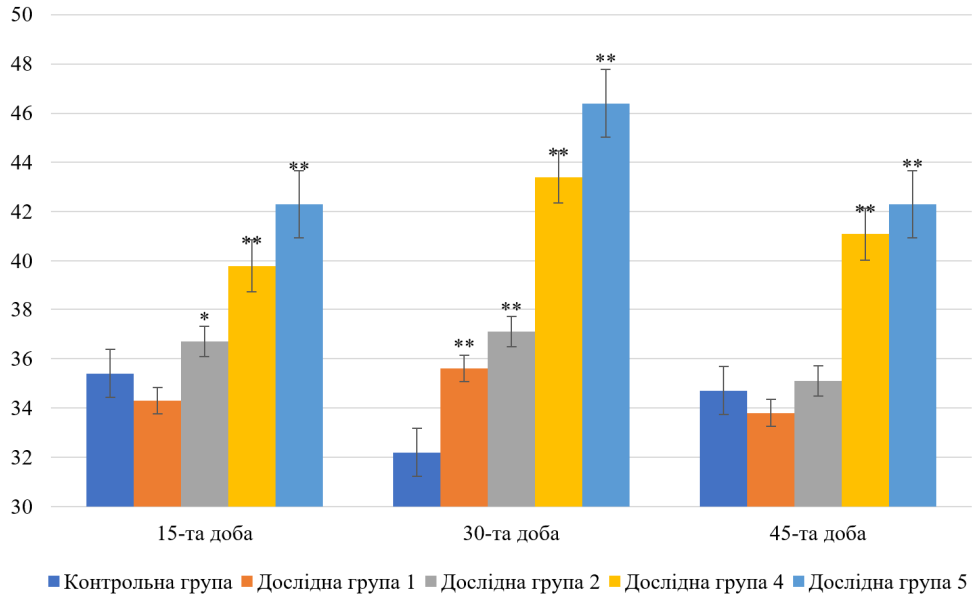


Рис. 2. Динаміка рівня креатиніну у плазмі крові щурів за хронічного надходження ZnCN, мкмоль/дм^3
Примітки: * – P < 0,05; ** – P < 0,001 – порівняно з величинами контрольної групи

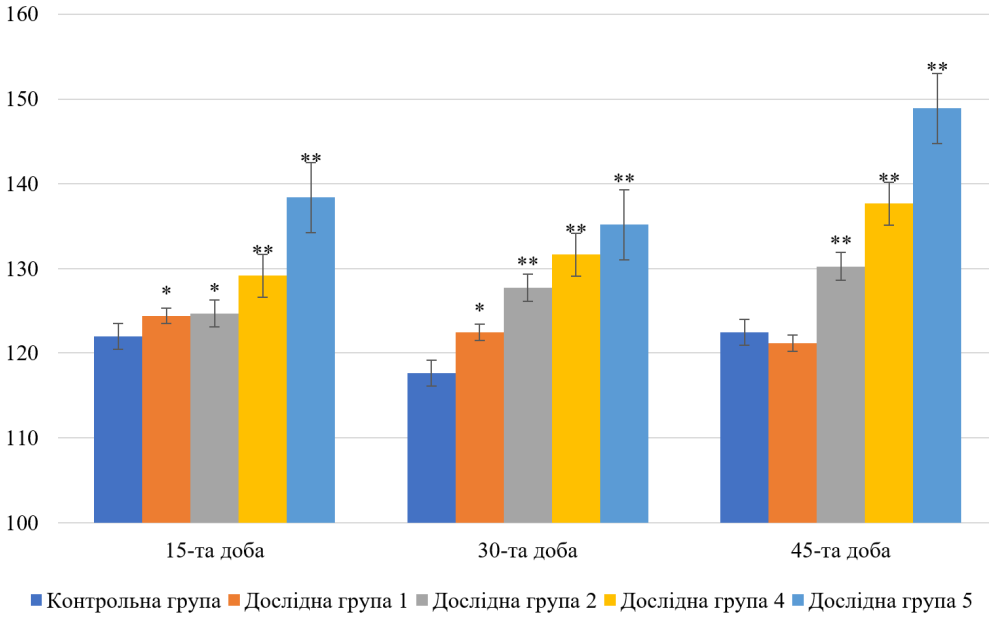


Рис. 3. Динаміка вмісту сечової кислоти у плазмі крові щурів за хронічного надходження ZnCN, мкмоль/дм^3
Примітки: * – P < 0,01; ** – P < 0,001 – порівняно з величинами контрольної групи

На тлі помірної інтенсифікації сечовиноутворення і рівня креатиніну спостерігалися менш виразні зміни вмісту сечової кислоти у крові щурів. У тварин дослідної групи 1 був вище контрольних значень на 2,1–4,1 % (P < 0,01–0,001) протягом експерименту, а на 45 добу мав тенденцію до зниження. Щури дослідної групи 2 за надходження 50 мг/кг м. т. ZnCN мали наступну динаміку змін сечової кислоти в крові: на 15 добу дослідження її вміст зростав на 2,3 % (P < 0,01), на 30 добу – на 8,7 % (P < 0,001), а наприкінці експерименту – на 6,5 % (P < 0,001) порівняно з контролем. За введення 100 мг/кг м. т. досліджуваної сполуки (дослідна група 3) на 15 добу вміст сечової кислоти збільшувався на 6,0 % (P < 0,001), а на 30 і 45 добу – на 12,0 і 12,5 % (P < 0,001) відповідно. У щурів дослідної групи 4, за введення максимальної дози 200 мг/кг м. т. ZnCN відзначалися найбільш виразні зміни динаміки сечової кислоти – так, на 15 добу експерименту її вміст на 13,5 % (P < 0,001) перевищував значення контрольної групи, на 30 добу – на 15,0 % (P < 0,001), залишаючись наприкінці дослідження вище на 21,7 % (P < 0,001). Варто відмітити, що отримані у дослідних групах 3 і 4 дані щодо достовірно вищого вмісту сечової кислоти навіть на 45 добу вирізняються від подібних значень рівня сечовини і креатиніну та вказує, ймовірно, на модуляцію даними НЧ пуринового обміну у організмі щурів.

Оскільки екскреція із сечею є одним із доступних шляхів виведення Zn^{2+}, слід детально досліджувати ниркові ризики зумовлені НЧ на основі Цинку, адже

нирки відіграють важливу роль у виведенні ксенобіотиків з організму, а НЧ, що абсорбуються в системному кровообігу, можуть виводитися шляхом ниркового кліренсу (Kim et al., 2023; Kahil et al., 2024). В цілому, отримані дані щодо впливу хронічного надходження ZnCN на біохімічні індикатори ушкодження нирок вказують на відсутність токсичного впливу даних НЧ. Компенсаторне зростання рівня сечовини і креатиніну та вмісту сечової кислоти у щурів мало дозозалежний ефект і найбільш виразно виявлялося за введення 200 мг/кг м. т., що узгоджується з результатами оцінки їх гепатотоксичної дії (Koshevoy et al., 2024). Порівнюючи отримані дані з результатами авторів, що досліджували нефротоксичність ZnO-NPs можна констатувати зменшення вияву даного виду специфічної токсичності у досліджуваної сполуки. Так, результати Heidai-Moghadam et al. (2019) свідчать, що введення ZnO-NPs у дозі 50 мг/кг м. т. протягом 14 днів викликало значне підвищення рівнів сечової кислоти, креатиніну та окислювальний стрес в тканині нирок. Faddah et al. (2012) було визначено вплив субхронічного введення ZnO-NPs (5 діб) у дозах 600–1000 мг/кг м. т. – у інтоксикованих щурів відзначалося дозозалежне підвищення рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові, порівняно з контрольними тваринами. За хронічного надходження вищих доз ZnO-NPs (300 та 1000 мг/кг м. т.) у метаболічних профілях дослідних щурів, спостерігалося підвищення рівнів таурину, лактату, ацетату, креатину, фосфохоліну, а також зниження вмісту ліпідів, сукцинатів, цитратів, α-кетоглутарату. Крім того, за введення 1000 мг/кг ZnO-NPs призводили до значного підвищення рівня креатину та сечовини в сироватці крові, зниження гемоглобіну, а також до явного некрозу клітин канальцевого епітелію (Yan et al., 2012).

З іншого боку, деякими авторами показано нефропротекторну дію низьких доз ZnO-NPs за певних патологічних станів та у складі комплексної терапії ушкодження нирок. Так, введення ZnO-NPs у дозах 10 та 25 мг/кг знижувало рівні сечовини та креатиніну у плазмі крові, індуковані іонізуючим випромінюванням, при цьому покращуючи антиоксидантні показники у тканині нирок мишей (Saadat et al., 2023). Посилення терапевтичної дії спіронолактону завдяки антиоксидантним та протизапальним властивостям ZnO-NPs було показано на моделі хронічної хвороби нирок, індукованої аденіну сульфатом, у щурів, яким вводили дані НЧ у дозі 5 мг/кг м. т. інтраперитонеально тричі на тиждень протягом 56 днів (Awadalla et al., 2022). Також було показано терапевтичний потенціал ZnO-NPs у дозі 5 мг/кг двічі на тиждень протягом місяця проти калій бромат-індукованої нефротоксичності (Alhazza et al., 2023).

Висновки

Узагальнюючи проведені біохімічні дослідження можна дійти наступних висновків щодо нефротоксичності нанокристалів цинку гідрокарбонату (ZnCN):

1. Усі досліджувані дозування (25–200 мг/кг м. т.) не викликали ознак інтоксикації протягом експерименту, а визначені біомаркери ураження нирок виявляли компенсаторне зростання у відповідь на кількість введеної сполуки та після припинення надходження ZnCN визначалися на рівні контрольних величин у щурів дослідних груп 1–3, і лише у дослідній групі 4 залишалися підвищеними.

2. Рівні сечовини і креатиніну у плазмі крові щурів характеризувалися дозозалежним збільшенням, зокрема, у дослідних групах 1 і 2, за введення нижчих доз (25–50 мг/кг м. т.) дані показники мали незначне зростання на 15 і 30 добу дослідження, а наприкінці експерименту не мали достовірних відмінностей від контролю, тоді як за введення вищих доз (100–200 мг/кг м. т.) у щурів дослідних груп 3 і 4 відзначалося зростання сечовиноутворення і рівня креатиніну протягом основного періоду спостережень.

3. Відсутність вираженої нефротоксичності досліджуваних НЧ було підтверджено динамікою вмісту сечової кислоти у крові щурів, яка у дослідних групах 1 і 2 зростання не виявляла, а дослідних 3 і 4 була вищою контрольних значень протягом усього терміну дослідження.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Abbasalipourkabir, R., Moradi, H., Zarei, S., Asadi, S., Salehzadeh, A., Ghafourikhosroshahi, A., Mortazavi, M., & Ziamajidi, N. (2015). Toxicity of zinc oxide nanoparticles on adult male Wistar rats. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 84, 154–160. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.019.

Adamcakova-Dodd, A., Stebounova, L. V., Kim, J. S., Vorrink, S. U., Ault, A. P., O'Shaughnessy, P. T., Grassian, V. H., & Thorne, P. S. (2014). Toxicity assessment of zinc oxide nanoparticles using sub-acute and sub-chronic murine inhalation models. Particle and fibre toxicology, 11, 15. DOI: 10.1186/1743-8977-11-15.

Ahmad, R., Shaju, R., Atfi, A., & Razzaque, M. S. (2024). Zinc and Diabetes: A Connection between Micronutrient and Metabolism. Cells, 13(16), 1359. DOI: 10.3390/cells13161359.

Alhazza, I. M., Hassan, I., Ebaid, H., Al-Tamimi, J., & Hasan, Z. (2023). Zinc Oxide Nanoparticles Blunt Potassium-Bromate-Induced Renal Toxicity by Reinforcing the Redox System. Molecules (Basel, Switzerland), 28(13), 5084. DOI: 10.3390/molecules28135084.

Amara, S., Slama, I. B., Mrad, I., Rihane, N., Khemissi, W., El Mir, L., Rhouma, K. B., Abdelmelek, H., & Sakly, M. (2014). Effects of zinc oxide nanoparticles and/or zinc chloride on biochemical parameters and mineral levels in rat liver and kidney. Human & experimental toxicology, 33(11), 1150–1157. DOI: 10.1177/0960327113510327.

Awadalla, A., Hamam, E. T., El-Senduny, F. F., Omar, N. M., Mahdi, M. R., Barakat, N., Ammar, O. A., Hussein, A. M., Shokeir, A. A., & Khirallah, S. M. (2022). Zinc oxide nanoparticles and spironolactone-enhanced Nrf2/HO-1 pathway and inhibited Wnt/β-catenin pathway in adenine-induced nephrotoxicity in rats. Redox re-

port: communications in free radical research, 27(1), 249–258. DOI: 10.1080/13510002.2022.2139947.

Baek, M., Chung, H. E., Yu, J., Lee, J. A., Kim, T. H., Oh, J. M., Lee, W. J., Paek, S. M., Lee, J. K., Jeong, J., Choy, J. H., & Choi, S. J. (2012). Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. International journal of nanomedicine, 7, 3081–3097. DOI: 10.2147/IJN.S32593.

Barakat, L. A. A., Barakat, N., Zakaria, M. M., & Khirallah, S. M. (2020). Protective role of zinc oxide nanoparticles in kidney injury induced by cisplatin in rats. Life sciences, 262, 118503. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118503.

Bashandy, S. A. E., Alaamer, A., Moussa, S. A. A., & Omara, E. A. (2018). Role of zinc oxide nanoparticles in alleviating hepatic fibrosis and nephrotoxicity induced by thioacetamide in rats. Canadian journal of physiology and pharmacology, 96(4), 337–344. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0247.

Chen, B., Yu, P., Chan, W. N., Xie, F., Zhang, Y., Liang, L., Leung, K. T., Lo, K. W., Yu, J., Tse, G. M. K., Kang, W., & To, K. F. (2024). Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. Signal transduction and targeted therapy, 9(1), 6. DOI: 10.1038/s41392-023-01679-y.

Choi, J., Kim, H., Kim, P., Jo, E., Kim, H. M., Lee, M. Y., Jin, S. M., & Park, K. (2015). Toxicity of zinc oxide nanoparticles in rats treated by two different routes: single intravenous injection and single oral administration. Journal of toxicology and environmental health. Part A, 78(4), 226–243. DOI: 10.1080/15287394.2014.949949.

El-Shenawy, N. S., Hamza, R. Z., Al-Salmi, F. A., & Al-Eisa, R. A. (2019). Evaluation of the Effect of Nanoparticles Zinc Oxide/Camellia sinensis Complex on the Kidney of Rats Treated with Monosodium Glutamate: Antioxidant and Histological Approaches. Current pharmaceutical biotechnology, 20(7), 542–550. DOI: 10.2174/1389201020666190522075928.

Esmaeillou, M., Moharamnejad, M., Hsankhani, R., Tehrani, A. A., & Maadi, H. (2013). Toxicity of ZnO nanoparticles in healthy adult mice. Environmental toxicology and pharmacology, 35(1), 67–71. DOI: 10.1016/j.etap.2012.11.003.

Faddah, L. M., Abdel Baky, N. A., Al-Rasheed, N. M., Al-Rasheed, N. M., Fatani, A. J., & Atteya, M. (2012). Role of quercetin and arginine in ameliorating nano zinc oxide-induced nephrotoxicity in rats. BMC complementary and alternative medicine, 12, 60. DOI: 10.1186/1472-6882-12-60.

Fontes, A., Jauch, A. T., Sailer, J., Engler, J., Azul, A. M., & Zischka, H. (2024). Metabolic Derangement of Essential Transition Metals and Potential Antioxidant Therapies. International journal of molecular sciences, 25(14), 7880. DOI: 10.3390/ijms25147880.

Fujihara, J., & Nishimoto, N. (2024). Review of Zinc Oxide Nanoparticles: Toxicokinetics, Tissue Distribution for Various Exposure Routes, Toxicological Effects, Toxicity Mechanism in Mammals, and an Approach for Toxicity Reduction. Biological trace element research, 202(1), 9–23. DOI: 10.1007/s12011-023-03644-w.

Ghareeb, D. A., Saleh, S. R., Seadawy, M. G., Nofal, M. S., Abdulmalek, S. A., Hassan, S. F., Khedr, S. M., AbdElwahab, M. G., Sobhy, A. A., Abdel-Hamid, A. S. A., Yassin, A. M., Elmoneam, A. A. A., Masoud, A. A., Kaddah, M. M. Y., El-Zahaby, S. A., Al-Mahallawi, A. M., El-Gharbawy, A. M., Zaki, A., Seif, I. K., Kenawy, M. Y., … El Demellawy, M. A. (2021). Nanoparticles of ZnO/Berberine complex contract COVID-19 and respiratory co-bacterial infection in addition to elimination of hydroxychloroquine toxicity. Journal of pharmaceutical investigation, 51(6), 735–757. DOI: 10.1007/s40005-021-00544-w.

Habib, S., Rashid, F., Tahir, H., Liaqat, I., Latif, A. A., Naseem, S., Khalid, A., Haider, N., Hani, U., Dawoud, R. A., Modafer, Y., Bibi, A., & Jefri, O. A. (2023). Antibacterial and Cytotoxic Effects of Biosynthesized Zinc Oxide and Titanium Dioxide Nanoparticles. Microorganisms, 11(6), article number 1363. DOI: 10.3390/microorganisms11061363.

Hall, A. G., & King, J. C. (2023). The Molecular Basis for Zinc Bioavailability. International journal of molecular sciences, 24(7), 6561. DOI: 10.3390/ijms24076561.

Hamza, R. Z., Al-Salmi, F. A., & El-Shenawy, N. S. (2020). Zinc oxide nanoparticles with green tea extract complex in the pancreas of rats against monosodium glutamate toxicity. Journal of basic and clinical physiology and pharmacology, 32(5), 979–985. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0164.

Heidai-Moghadam, A., Khorsandi, L., & Jozi, Z. (2019). Curcumin attenuates nephrotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles in rats. Environmental science and pollution research international, 26(1), 179–187. DOI: 10.1007/s11356-018-3514-9.

Jiang, J., Pi, J., & Cai, J. (2018). The Advancing of Zinc Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. Bioinorganic chemistry and applications, 2018, 1062562. DOI: 10.1155/2018/1062562.

Kahil, N., Abouzeinab, N. S., Hussein, M. A. A., & Khalil, M. I. (2024). Intraperitoneal hepatorenal toxicity of zinc oxide and nickel oxide nanoparticles in rats: a systematic review. Nanotoxicology, 18(7), 583–598. DOI: 10.1080/17435390.2024.2407352.

Kim, B., Kim, G., Jeon, H. P., & Jung, J. (2024). Lipidomics Analysis Unravels Aberrant Lipid Species and Pathways Induced by Zinc Oxide Nanoparticles in Kidney Cells. International journal of molecular sciences, 25(8), 4285. DOI: 10.3390/ijms25084285.

Kim, B., Kim, G., Jeon, S., Cho, W. S., Jeon, H. P., & Jung, J. (2023). Zinc oxide nanoparticles trigger autophagy-mediated cell death through activating lysosomal TRPML1 in normal kidney cells. Toxicology reports, 10, 529–536. DOI: 10.1016/j.toxrep.2023.04.012.

Koshevoy, V. I., Naumenko, S. V., Bespalova, I. I., Radzihovskyi M. L., & Balym, Yu. P. (2024). Dynamics of the activity of hepato-specific enzymes and the state of protein synthesizer function of the liver in rats during chronic intake of zinc carbonate hydroxide nanoparticles. Veterinary Medicine, 110, 188–196. DOI: 10.36016/VM-2024-110-29.

Koshevoy, V., Naumenko, S., Orobchenko, O., & Bespalova, I. (2023). Acute toxicity of zinc carbonate nanocrystals on white mice model. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 25(112), 123–130. DOI: 10.32718/nvlvet11220.

Lee, J., Yu, W. J., Song, J., Sung, C., Jeong, E. J., Han, J. S., Kim, P., Jo, E., Eom, I., Kim, H. M., Kwon, J. T., Choi, K., Choi, J., Kim, H., Lee, H., Park, J., Jin, S. M., & Park, K. (2016). Developmental toxicity of intravenously injected zinc oxide nanoparticles in rats. Archives of pharmacal research, 39(12), 1682–1692. DOI: 10.1007/s12272-016-0767-z.

Lin, Y. F., Chiu, I. J., Cheng, F. Y., Lee, Y. H., Wang, Y. J., Hsu, Y. H., & Chiu, H. W. (2016). The role of hypoxia-inducible factor-1α in zinc oxide nanoparticle-induced nephrotoxicity in vitro and in vivo. Particle and fibre toxicology, 13(1), 52. DOI: 10.1186/s12989-016-0163-3.

Maares, M., & Haase, H. (2020). A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. Nutrients, 12(3), 762. DOI: 10.3390/nu12030762.

Mahmoud, A. H., AbdElMonem, H. A., & Abbas, M. M. (2022). The role of selenium and zinc oxide nanoparticles on mitigating side effects of obesity in rats. Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia, 84, e264004. DOI: 10.1590/1519-6984.264004.

Naumenko, S., Koshevoy, V., Matsenko, O., Miroshnikova, O., Zhukova, I., & Bespalova, I. (2023). Antioxidant properties and toxic risks of using metal nanoparticles on health and productivity in poultry. Journal of World`s Poultry Research, 13(3), 292–306. DOI: 10.36380/jwpr.2023.32.

Parashar, S., Raj, S., Srivastava, P., & Singh, A. K. (2024). Comparative toxicity assessment of selected nanoparticles using different experimental model organisms. Journal of pharmacological and toxicological methods, 130, 107563. DOI: 10.1016/j.vascn.2024.107563.

Rani, V., Verma, Y., & Rana, S. V. S. (2022). Zinc Oxide Nanoparticles Ameliorate Dimethylnitrosamine-Induced Renal Toxicity in Rat. Applied biochemistry and biotechnology, 194(4), 1699–1715. DOI: 10.1007/s12010-021-03689-4.

Saadat, I., Shakibaie, M., Jomehzadeh, A., Salimi, A., Rahimi, H. R., & Torabizadeh, S. A. (2023). Radioprotective Effect of Zinc Nanoparticles on Ionizing Radiation-induced Nephrotoxicity in Mice. Pharmacology, 108(1), 101–110. DOI: 10.1159/000526776.

Shehata, A. M., Salem, F. M. S., El-Saied, E. M., Abd El-Rahman, S. S., Mahmoud, M. Y., & Noshy, P. A. (2022). Evaluation of the Ameliorative Effect of Zinc Nanoparticles against Silver Nanoparticle-Induced Toxicity in Liver and Kidney of Rats. Biological trace element research, 200(3), 1201–1211. DOI: 10.1007/s12011-021-02713-2.

Virych, P., Virych, P., Prokopiuk, V., Onishchenko, A., Ischenko, M., Doroschuk, V., Kurovska, V., Tkachenko, A., & Kutsevol, N. (2024). Dextran-Graft-Polyacrylamide/Zinc Oxide Nanoparticles Inhibit of Cancer Cells in vitro and in vivo. International journal of nanomedicine, 19, 11719–11743. DOI: 10.2147/IJN.S485106.

Wang, C., Lu, J., Zhou, L., Li, J., Xu, J., Li, W., Zhang, L., Zhong, X., & Wang, T. (2016). Effects of Long-Term Exposure to Zinc Oxide Nanoparticles on Development, Zinc Metabolism and Biodistribution of Minerals (Zn, Fe, Cu, Mn) in Mice. PloS one, 11(10), e0164434. DOI: 10.1371/journal.pone.0164434.

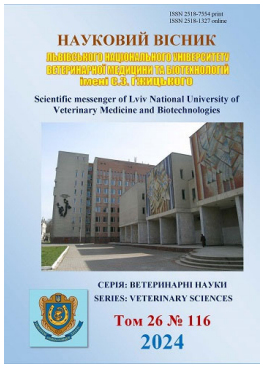
Wang, X., Zhang, M., Ma, J., Tie, Y., & Wang, S. (2024). Biochemical Markers of Zinc Nutrition. Biological trace element research, 202(12), 5328–5338. DOI: 10.1007/s12011-024-04091-x.

Wang, Y., Yuan, L., Yao, C., Ding, L., Li, C., Fang, J., Sui, K., Liu, Y., & Wu, M. (2014). A combined toxicity study of zinc oxide nanoparticles and vitamin C in food additives. Nanoscale, 6(24), 15333–15342. DOI: 10.1039/c4nr05480f.

Xiao, L., Liu, C., Chen, X., & Yang, Z. (2016). Zinc oxide nanoparticles induce renal toxicity through reactive oxygen species. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 90, 76–83. DOI: 10.1016/j.fct.2016.02.002.

Yan, G., Huang, Y., Bu, Q., Lv, L., Deng, P., Zhou, J., Wang, Y., Yang, Y., Liu, Q., Cen, X., & Zhao, Y. (2012). Zinc oxide nanoparticles cause nephrotoxicity and kidney metabolism alterations in rats. Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering, 47(4), 577–588. DOI: 10.1080/10934529.2012.650576.

Zhu, S., Xu, X., Rong, R., Li, B., & Wang, X. (2015). Evaluation of zinc-doped magnetite nanoparticle toxicity in the liver and kidney of mice after sub-chronic intragastric administration. Toxicology research, 5(1), 97–106. DOI: 10.1039/c5tx00292c.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11640
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:373.61

Entrepreneurial activity in veterinary medicine is the basis of veterinary service

B. M. Kurtiak, M. S. Romanovych✉, O. P. Rudenko, Z. A. Guta, M. M. Romanovych

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 04.11.2024
Received in revised form 05.12.2024
Accepted 06.12.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-098-357-23-51
E-mail: mykolarms@gmail.com

Kurtiak, B. M., Romanovych, M. S., Rudenko, O. P., Guta, Z. A., & Romanovych, M. M. (2024). Entrepreneurial activity in veterinary medicine is the basis of veterinary service. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 278–283. doi: 10.32718/nvlvet11640

For more than a quarter of a century, the transformation of the agro-industrial sector of the economy of Ukraine (as well as other sectors of the economy) has been taking place under market conditions. These changes directly concern both animal husbandry and the veterinary medicine industry. The ownership system, gene pool and number of animals, herd structure, breed characteristics, etc. are changing. Accordingly, the requirements for the range and quality of veterinary services are changing. Practically, our country's initial market relations stage in veterinary medicine has been completed. At present, all the necessary components of the veterinary market exist: private property; the absence of a centralized distribution and supply system; a set of existing and potential buyers (consumers); a set of competing sellers (suppliers) of veterinary goods and services. Today, the labor market for veterinary medicine specialists has also begun to operate (replacing state employment). There are many unemployed veterinary specialists. One of the essential reasons for this phenomenon is the unpreparedness of young specialists to work in market conditions. To work successfully in the market system, it is not enough to have only veterinary professional knowledge; additional knowledge of market economics, entrepreneurship, finance, legislation, management and marketing, psychology, etc., is necessary. The main direction and ultimate goal of reforming the agrarian sector of our country's economy, which directly concerns the veterinary medicine service, is to provide a complex of veterinary services to animal owners. To solve this problem, Ukraine envisages reorganizing the network of state veterinary medicine institutions so that a veterinary service point would operate in the territory of each village council and, in the future, in each large settlement. Providing veterinary services under licenses forces veterinary medicine specialists to master the basics of entrepreneurship and market laws, better organize their work, and build relationships with colleagues and animal owners following modern requirements. Some answers to these questions are highlighted in the presented article.

Key words: *veterinary services, entrepreneurial activity, entrepreneur, licensee, license.*

Підприємницька діяльність у ветеринарній медицині – основа ветеринарного сервісу

Б. М. Куртяк, М. С. Романович✉, О. П. Руденко, З. А. Гута, М. М. Романович

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Вже більше чверті століття в умовах ринкових відносин відбувається трансформація агропромислового сектору економіки України (як і інших секторів економіки). Ці зміни безпосередньо стосуються як тваринництва, так і галузі ветеринарної медицини. Змінюється система власності, генофонд і кількість тварин, структура стада, породна характеристика тощо. Відповідно змінюються і вимоги до асортименту та якості послуг ветеринарного обслуговування. Практично початковий етап формування ринкових відносин у ветеринарній медицині нашої країни завершено, і в даний час реально існують усі необхідні складові ветеринарного ринку: приватна власність; відсутність централізованої розподільчо-постачальницької системи;

сукупність існуючих і потенційних покупців (споживачів); сукупність конкуруючих між собою продавців (постачальників) ветеринарних товарів і послуг. На сьогодні почав діяти і ринок праці фахівців ветеринарної медицини (прийшов на зміну державному працевлаштуванню), реально існують безробітні ветеринарні фахівці і їх чимало. Однією із важливих причин такого явища є непідготовленість молодих спеціалістів для роботи в ринкових умовах. Щоб успішно працювати в ринковій системі недостатньо мати тільки ветеринарні професійні знання, необхідні додаткові знання із ринкової економіки, підприємництва, фінансів, законодавства, менеджменту та маркетингу, психології тощо. Основний напрям і кінцева мета реформування аграрного сектору економіки нашої держави, що безпосередньо стосується й служби ветеринарної медицини є надання комплексу ветеринарних послуг власникам тварин. Для вирішення цієї проблеми в Україні передбачена реорганізація мережі установ державної ветеринарної медицини з таким розрахунком, щоб на території кожної сільської ради, а на перспективу і в кожному великому населеному пункті функціонував пункт ветеринарного обслуговування. Здійснення ветеринарного обслуговування за ліцензіями змушує спеціалістів ветеринарної медицини опанувати основи підприємництва, законів ринку, краще організувати свою роботу та будувати взаємовідносини з колегами і власниками тварин відповідно до сучасних вимог. Деякі відповіді щодо цих питань є висвітлені у поданій статті.

Ключові слова: *ветеринарні послуги, підприємницька діяльність, підприємець, ліцензіат, ліцензія.*

Вступ

Якщо ветеринарний контроль та нагляд це функція виключно державної служби ветеринарної медицини, то решта аспектів ветеринарної діяльності (діагностика, профілактика, лікування, проведення протиепізоотичних заходів, виробництво, реалізація ветеринарних препаратів і послуг, консультації та інше) це широкий простір для приватного ветеринарного бізнесу.

У країнах, де ринкові відносини розвиваються вже багато десятиліть (наприклад у розвинутих країнах Європи) до приватної практики задіяно близько 80 % всіх ветеринарних фахівців (Didovets, 1980; Ievtushenko, & Radionov, 2004; Mochernyi et al., 2005; Nychyk, 2009).

Універсального рецепту щодо становлення власної приватної ветеринарної діяльності не існує (як і в будь-кому напрямку приватного бізнесу), занадто багато різних нюансів, але знання загальних підходів можливе і важливе!

Будь-який бізнес це ризик. Але задля чого треба ризикувати? Що отримує той, хто вдало ризикнув і розвинув успішну власну справу? Підприємець отримує: гарантоване робоче місце, пристойний дохід і можливість його підвищення (і ця можливість залежить у першу чергу від підприємця), можливість підбирати співробітників і формувати колектив в якому приємно і комфортно працювати, упевненість у власних силах, можливість самореалізації, більший рівень відносної незалежності, професійно-особистісне ствердження у суспільстві та інше.

Але в той же час – підприємницька діяльність є важкою і складною працею, яка не кожному під силу (до снаги). Підприємництво вимагає повної віддачі у використанні знань, умінь, зусиль і здібностей, це фактично особливий, специфічний спосіб життя!

У даний час, не зважаючи на всі перепони, все більше фахівців ветеринарної медицини розпочинають (започатковують) свою власну справу – займаються ветеринарним підприємництвом (Busol et al., 2004; Vynohradska, 2005; Nedosiekov et al., 2019).

Мета дослідження

Підприємництво має за мету, з одного боку, одержання прибутку для господарюючого суб'єкта, а з іншого – формування доходів власників, найманих осіб і держави, за рахунок ефективного використання виробничих ресурсів. Ініціативне, самостійне і творче поєднання виробничих ресурсів у новому товарі складає сутність підприємницької діяльності. Кожний з підприємців самостійно приймає рішення відносно того: що виробляти, для кого виробляти і як виробляти. При цьому вони, безумовно, керуються власними інтересами – можливістю отримання достатніх, з їх точки зору, доходів.

Результати та їх обговорення

Підприємництво здійснюється на основі таких принципів: – вільний вибір видів господарської діяльності, залучення на добровільних засадах до здійснення підприємницької діяльності майна та коштів юридичних та фізичних осіб, самостійне формування плану діяльності та вибір ділових партнерів і кінцевих споживачів, встановлення цін відповідно до ринкових умов законодавства, вільний найм працівників, залучення і використання ресурсів (трудових, технологічних, природних, фінансових, матеріально-технічних та інших видів), які використовуються для здійснення підприємницької діяльності та не заборонені законодавством, використання прибутку на власний розсуд, після сплати податків та обов'язкових платежів, що установленні законодавством, самостійне здійснення суб'єктом підприємницької діяльності (СПД) зовнішньоекономічної діяльності, вільне розпорядження валютою (Zakon Ukrainy № 2246-VIII; Mochernyi et al., 2005; Zakharchyn, 2008).

Для більш глибокого розуміння сутності ветеринарного підприємництва розглянемо його основні функції – *інноваційна* – полягає у генеруванні й активному впровадженні новаторських ідей, стартапів, пілотних проектів та готовність до виправданого комерційного ризику, *ресурсна* – передбачає мобілізацію та використання як власних, так і залучених матеріальних, фінансових, трудових, інтелектуальних, інформаційних та інших ресурсів, *організаційна* – полягає в організації ветеринарної підприємницької діяльності (реєстрація, ліцензування, налагодження виробництва продукції, збут, просування товарів та послуг на ринку тощо), *стимулююча* – зводиться до формування механізмів ефективного використання наявних ресурсів для

максимального задоволення потреб споживачів – власників тварин.

Але що таке підприємництво з правової точки зору? Виходячи із визначення Законом – підприємництво у ветеринарній медицині – це ініціативна, самостійна ветеринарна діяльність, яка пов'язана із ризиком і направлена на систематичне отримання прибутку або іншої вигоди від реалізації товарів ветеринарного призначення або надання ветеринарних послуг фізичними та юридичними особами, які зареєстровані як суб'єкти підприємницької діяльності.

Суб'єктами підприємницької діяльності (СПД) у сфері ветеринарної медицини можуть бути – фізичні особи (лікарі ветеринарної медицини), юридичні особи – при умові, що вони займаються виробництвом і реалізацією (або просто реалізацією) товарів ветеринарного призначення або наданням ветеринарних послуг від свого імені і мають державну реєстрацію СПД. Окрім того, їх діяльність повинна носити комерційний характер, тобто направлена на отримання прибутку.

Не допускаються до заняття підприємницькою діяльністю: військовослужбовці, службові особи органів прокуратури, суду, державної безпеки, внутрішніх справ, державного арбітражу, державного нотаріату, а також органів державної влади і управління, які покликані здійснювати контроль за діяльністю підприємств, а також особи, яким суд заборонив займатися певною діяльністю (Dratver et al., 2004; Zakon Ukrainy "Pro veterynarnu medytsynu", 2023).

Основними напрямами провадження господарської діяльності у ветеринарній медицині є: – приватна ветеринарна практика; – виробництво і реалізація ветеринарних медикаментів, препаратів та товарів ветеринарного призначення; – проведення дезінфекції і дератизації на об'єктах ветеринарного контролю та нагляду; науково-дослідна робота; підготовка і підвищення кваліфікації працівників ветеринарної галузі; видавнича та інформаційна діяльність; надання консультативних (дорадчих) послуг.

Підприємницька діяльність може мати різні форми в залежності від того, чи підприємець діє одноосібно або в партнерстві з іншими особами-підприємцями, використовує свою або працю найманих працівників.

Найпростішою формою підприємництва є здійснення підприємницької діяльності без створення юридичної особи, за умови державної реєстрації громадянина як суб'єкта підприємницької діяльності – фізична особа. Такий громадянин має право на власний розсуд користуватись майном що йому належить і одноосібно отримувати прибуток від своєї діяльності. До роботи він може залучати до 10 осіб найманих працівників, в тому числі і членів своєї сім'ї. Необхідно при цьому зауважити, що така форма підприємництва передбачає відповідальність підприємця за своїми зобов'язаннями усім наявним майном.

Іншою формою підприємництва є створення приватного підприємства (приватної фірми) – підприємства, яке набуває статусу юридичної особи і засноване на власності фізичної особи. Власником приватного підприємства (ПП) виступає єдина особа - суб'єкт підприємницької діяльності. Така особа має право залучати до господарської діяльності ПП будь-яку кількість найманих працівників (Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 182 vid 08.09.2008; Zakon Ukrainy № 2246-VIII vid 07.12.2017; Zakon Ukrainy "Pro veterynarnu medytsynu", 2023).

Наступною формою підприємництва є колективне підприємство, яке має властивість поєднувати приватну власність на всі фактори виробництва. У товаристві, кооперативі кожен учасник (засновник) може об'єднувати з іншими підприємцями власні засоби виробництва, кошти, майно, інтелектуальну власність тощо. Із цією метою при створенні такого підприємства єдність своїх дій учасники закріплюють загальною угодою (установчим договором).

Якщо до підприємницької діяльності приєднуються підприємства, які перебувають у власності держави, то можна говорити про державні підприємства, а якщо підприємство організовано на власності відповідної територіальної громади (адміністративно-територіальної одиниці) – комунальне підприємство.

За видом або призначенням підприємницьку діяльність у ветеринарній медицині можна розділити на дві основні: виробничу – спрямовану на виробництво препаратів, медикаментів, товарів ветеринарного призначення, ветеринарних послуг, які підлягають реалізації споживачам; – комерційну – направлену на обмін, розподіл та споживання ветеринарних товарів та послуг.

Підприємства в залежності від кількості працюючих та обсягу валового доходу реалізації продукції за рік можуть бути віднесені до: – *малих* – визнаються підприємства, в яких чисельність працюючих за звітний (фінансовий) рік не перевищує 50 осіб, а обсяг валового доходу від реалізації продукції за рік не перевищує суму, еквівалентну п'яти мільйонам євро; – *великих* – підприємства, в яких середньооблікова чисельність працюючих за рік перевищує тисячу осіб, а обсяг валового доходу від реалізації продукції за рік перевищує суму, еквівалентну п'яти мільйонам євро. *Середні* – усі інші підприємства (Mochernyi et al., 2005; Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 121 vid 25.06.2008; Zakon Ukrainy № 2246-VIII vid 07.12.2017).

Започаткування підприємницької діяльності здійснюють відповідно до відпрацьованої технології створення бізнесу, яка може бути специфічною для кожного конкретного випадку. Але попри особливості економічного, правового, галузевого середовища існують і загальні схожі проблеми, з якими змушені мати справу всі майбутні підприємці.

Ветеринарне підприємництво розпочинається із ідеї, бажання; мети; бізнес-плану і т. д., а вже потім із вкладання власного або позичкового (банківський кредит, гроші кредитної спілки, інвестори, займи у родичів чи знайомих) капіталу (засобів) – з метою

створення виробничої бази для ветеринарної діяльності.

Але якщо розглядати започаткування власної справи крок за кроком, то можна виділити наступні основні кроки: – бажання, аналітична робота, генерація низки бізнес-ідей; – аналіз та відбір найбільш перспективної бізнес-ідеї, її оцінка (чи ваша ідея приведе до прибутків?), вибір типу підприємства, підготовка бізнес-плану; – розробка засновницьких документів; - процедура державної реєстрації суб'єкта підприємницької діяльності (СПД); – реєстрація у податковій інспекції, Пенсійному фонді України, фондах соціального страхування, органах статистики; – виготовлення печатки та штампів, відкриття банківського рахунку; – отримання необхідних ліцензій, патентів.

Успішне подолання цих кроків має засвідчити здатність конкретної особи до здійснення ефективної підприємницької діяльності (Dratver et al., 2004; Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 182 vid 08.09.2008; Zakon Ukrainy "Pro veterynarnu medytsynu", 2023).

Для реєстрації підприємницької діяльності у сфері ветеринарної медицини – не потрібно отримувати згоду або будь-яке погодження місцевого чи центрального органу державної ветеринарної медицини. Це невід'ємне конституційне право громадянина – займатися підприємницькою діяльністю.

Початок підприємницької діяльності настає з моменту державної реєстрації суб'єктів підприємництва. Державна реєстрація здійснюється на підставі Закону України "Про державну реєстрацію юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців". Сучасна державна реєстрація проводиться за принципом *"одного вікна"*, її виконує *державний реєстратор* (Mochernyi et al., 2005; Zakon Ukrainy "Pro veterynarnu medytsynu", 2023).

Вона здійснюється за місцем знаходження юридичної особи або місцем проживання фізичної особи-підприємця: – у виконавчому комітеті міської ради міст обласного значення (мерії); – районній державній адміністрації у м. Київ та Севастополь; – районних державних адміністраціях.

Дата внесення до Єдиного державного реєстру запису про проведення державної реєстрації – є датою державної реєстрації.

Після реєстрації – видається Свідоцтво про державну реєстрацію (оригінал і 3 копії), яке підписується державним реєстратором і засвідчується його печаткою. Державний реєстратор формує на кожного зареєстрованого підприємця – реєстраційну справу, в якій зберігаються всі документи, заповнює реєстраційну картку. Державний реєстратор не пізніше наступного дня із дати реєстрації зобов'язаний передати повідомлення про проведення державної реєстрації до податкової служби, Пенсійного фонду України, фондів соціального страхування, органів статистики.

Дозвіл на виготовлення печатки і штампів отримується у районному відділі внутрішніх справ. Підприємцем надається: копія свідоцтва про держреєстрацію, два примірника зразків печаток і штампів, затверджені їх власником, квитанція про сплату коштів за видачу дозволу. Дозвіл надається протягом 5 робочих днів.

В установі банку відкривається розрахунковий рахунок підприємства. Підставою для відкриття рахунку є – свідоцтво про держреєстрацію, копія документу про взяття на облік в органі державної податкової служби та ін. На банківських картках проставляються зразки підписів осіб, які мають право підпису на чеках чекової книжки (Dratver et al., 2004; Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 121 vid 25.06.2008; Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 182 vid 08.09.2008).

Наступним етапом започаткування підприємницької діяльності в галузі ветеринарної медицини, а саме ветеринарної практики, є процедура ліцензування, яка регламентується Законом України "Про ліцензування видів господарської діяльності".

Ветеринарна практика – господарська діяльність із здійснення діагностичної, профілактичної, оздоровчої, лікувальної роботи у тваринництві, ветеринарно-санітарної експертизи тваринницької та рослинної продукції або з надання інших ветеринарних послуг.

У 2015 році Постановою Кабінету міністрів України № 896 було затверджено "Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з ветеринарної практики". Відповідно цих Ліцензійних умов господарську діяльність із ветеринарної практики можуть провадити на всій території України як юридичні так і фізичні особи – підприємці (спеціалісти ветеринарної медицини) на підставі ліцензії, за наявності у них матеріально-технічної бази, необхідної для провадження відповідного виду діяльності, та за умови виконання цими особами технологічних, кваліфікаційних, організаційних та кадрових вимог.

На даному етапі органом ліцензування у сфері господарської діяльності з ветеринарної практики є Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту прав споживачів. Питаннями ліцензування з ветеринарної практики займається відділ ліцензування та державної реєстрації ветеринарних препаратів і ГМО-джерел.

Інформація про прийняті рішення Держпродспоживслужбою щодо видачі ліцензії на провадження господарської діяльності з ветеринарної практики можна знайти на офіційному веб-сайті Держпродспоживслужби України (Zakon Ukrainy № 1775-Sh vid 01.06.2000; Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 133/445 vid 15.12.2003; Mochernyi et al., 2005).

Здобувач ліцензії, для того щоб її отримати, подає органу ліцензування заяву про її отримання.

У разі наявності у здобувача ліцензії – юридичної особи філій, інших відокремлених підрозділів, за місцем розташування яких провадитиметься господарська діяльність з ветеринарної практики, а у здобувача ліцензії – фізичної особи – підприємця – місць провадження господарської діяльності з

ветеринарної практики у заяві про отримання ліцензії зазначається їх місцезнаходження.

Вимоги Ліцензійних умов поширюються на місця провадження господарської діяльності ліцензіата, які будуть зазначені в документах, що додаються до заяви про отримання ліцензії (з урахуванням усіх внесених змін, поданих ліцензіатом до органу ліцензування).

До заяви про отримання ліцензії додаються такі документи: – відомості суб'єкта господарювання щодо наявності у нього матеріально-технічної бази, необхідної для провадження господарської діяльності з ветеринарної практики; – відомості суб'єкта господарювання про наявність у нього спеціалістів, які мають освітній та кваліфікаційний рівень, необхідний для провадження господарської діяльності з ветеринарної практики; – засвідчені в установленому чинним Законодавством України порядку копії документів, що підтверджують освітній і кваліфікаційний рівень спеціалістів, необхідний для провадження діяльності з ветеринарної практики; – копія паспорта керівника здобувача ліцензії або його довіреної особи з відміткою контролюючого органу щодо повідомлення про відмову через свої релігійні переконання від прийняття реєстраційного номера облікової картки платника податків (подається виключно фізичними особами-суб'єктами підприємницької діяльності, які через власні релігійні переконання відмовилися від прийняття реєстраційного номера облікової картки платника податків та про свою відмову повідомили контролюючий орган); – опис документів, які подаються для отримання ліцензії, у двох примірниках.

У разі появі змін у даних, що зазначені в документах та додаються до заяви на отримання ліцензії ліцензіат зобов'язаний надати органові ліцензування відповідне повідомлення у письмовій формі разом із документами, що підтверджують зазначені зміни, або копіями, що їх засвідчують. Підприємець повідомляє орган ліцензування про зміни не пізніше ніж протягом одного місяця з дня настання (Zakon Ukrainy № 1775-Sh vid 01.06.2000; Postanova KMU № 1698, 2000; Postanova KMU № 1755, 2000; Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 108/329 vid 14.10.2002; Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 132/444 vid 15.12.2003; Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 133/445 vid 15.12.2003; Dratver et al., 2004).

Ліцензіат має право подати органу ліцензування заяву про анулювання ліцензії, що формується в довільній формі з обов'язковим зазначенням причин та підстав її анулювання.

Висновки

1. Суб'єктами підприємницької діяльності (СПД) у сфері ветеринарної медицини можуть бути – *фізичні особи* (лікарі ветеринарної медицини), *юридичні особи* – при умові, що вони займаються виробництвом і реалізацією (або просто реалізацією) товарів ветеринарного призначення або наданням ветеринарних послуг від свого імені і мають державну реєстрацію СПД. Окрім того, їх діяльність повинна носити комерційний характер, тобто направлена на отримання прибутку.

2. Основними напрямами провадження господарської діяльності у ветеринарній медицині є:

- приватна ветеринарна практика;
- виробництво і реалізація ветеринарних медикаментів, препаратів та товарів ветеринарного призначення;
- проведення дезінфекції і дератизації на об'єктах ветеринарного контролю та нагляду;
- науково-дослідна робота;
- підготовка і підвищення кваліфікації працівників ветеринарної галузі;
- видавнича та інформаційна діяльність; надання консультативних (дорадчих) послуг.

3. Сучасна державна реєстрація проводиться за принципом *"одного вікна"*, її виконує *державний реєстратор.* Вона здійснюється за місцем знаходження юридичної особи або місцем проживання фізичної особи-підприємця у:

- виконавчому комітеті міської ради міст обласного значення (мерії);
- районній державній адміністрації у м. Київ та Севастополь;
- районних державних адміністраціях.

4. Започаткування підприємницької діяльності в галузі ветеринарної медицини, а саме *ветеринарної практики*, є процедура *ліцензування*. *Ветеринарна практика* – господарська діяльність із здійснення діагностичної, профілактичної, оздоровчої, лікувальної роботи у тваринництві, ветеринарно-санітарної експертизи тваринницької та рослинної продукції або з надання інших ветеринарних послуг.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Belei, S. I., & Popovych, V. I. (2004). Dovidnyk derzhavnoho inspektora veterynarnoi medytsyny. Ivano-Frankivsk: Misto NV (in Ukrainian).

Busol, V. O., Vlasenko, V. V., Lisovenko, V. T., & Trokhymchuk, A. M. (2004). Pryvatna veterynarna praktyka. Pershi kroky: Naukovo-praktychne vydannia. za red. V. O. Busola. Vinnytsia, TOV Kompaniia "ZORG" (in Ukrainian).

Didovets, S. R. (1980). Orhanizatsiia i planuvannia veterynarnoi spravy. Navchalnyi pidruchnyk. Kyiv: Vyshcha shkola (in Ukrainian).

Dratver, B., Pasichnyk, N., Zakatnov, D. ta in. (2004). Osnovy pidpryiemnytskoi diialnosti: Navchalnyi posibnyk. Kirovohrad (in Ukrainian).

Holub, Yu. S., Nedosiekov, V. V., & Albulov, O. I. (2015). Menedzhment ta marketynh u veterynarnii medytsyni. Monohrafiia. Kherson: Hrin D. S. (in Ukrainian).

Ievtushenko, A. F., & Radionov, M. T. (2004). Orhanizatsiia ta ekonomika veterynarnoi spravy. Navchal-nyi pidruchnyk. Kyiv (in Ukrainian).

Kisera, Ya. V. (2013). Zvitnist u veterynarnii medytsyni. Navchalno-metodychnyi posibnyk. Lviv (in Ukrainian).

Kodeks Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia. Kyiv: Atika. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10#Text (in Ukrainian).

Kodeks zdorovia nazemnykh tvaryn MEB, T 1 (2018). Zahalni polozhennia. Deviatnadtsiate vydannia (in Ukrainian).

Kodeks zdorovia nazemnykh tvaryn MEB, T 2 (2018). Rekomendatsii shchodo zakhvoriuvan Spysku MEB i inshykh vazhlyvykh dlia mizhnarodnoi torhivli zakhvoriuvan. Deviatnadtsiate vydannia (in Ukrainian).

Kurtiak, B. M., Romanovych, M. S., Pundiak, T. O., Matviishyn, T. S., Sobko, H. V., Romanovych, M. M., Romanovych, L. V. (2021). Orhanizatsiina struktura sluzhby veterynarnoi medytsyny v raioni (Upravlinnia Derzhprodspozhyvsluzhby v raioni i misti ta yoho strukturni pidrozdily). Metodychni vkazivky. Lviv (in Ukrainian).

Kurtiak, B.M., Romanovych, M.S., Matviishyn, T.S., & Romanovych, M. M. (2020). Orhanizatsiia veterynarnoho servisu». Metodychni vkazivky. Lviv (in Ukrainian).

Larina, Ya. S., & Mochernyi, S. V. (2009). Osnovy biznesu: navchalnyi posibnyk. Kyiv: VTs "Akademiia" (in Ukrainian).

Mochernyi, S. V., Ustenko, O. A., & Chobotar, S. I. (2005). Osnovy pidpryiemnytskoi diialnosti. Navchalnyi posibnyk. K.: Vydavn. Tsentr "Akademiia" (in Ukrainian).

Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 121 vid 25.06.2008 «Pro zatverdzhennia Form vidomostei subiekta hospodariuvannia shchodo naiavnosti materialno-tekhnichnoi bazy ta rivnia osvity i kvalifikatsii». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0640-08#Text (in Ukrainian).

Nakaz Derzhavnoho komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy № 182 vid 08.09.2008 «Pro zatverdzhennia pereli-ku veterynarnykh preparativ, realizatsiia ta vykorystannia yakykh potrebuie retsepta». URL: https://ips.ligazakon.net/document/view/fin40736?an=11&ed=2008_09_08 (in Ukrainian).

Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 108/329 vid 14.10.2002 «Pro zatverdzhennia Litsenzii-nykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva veterynarnykh medykamentiv i preparativ, opto-voi, rozdribnoi torhivli veterynarnymy medykamentamy i preparatamy». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0859-02#Text (in Ukrainian).

Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 132/444 vid 15.12.2003 «Pro zatverdzhennia Poriadku kontroliu za doderzhanniam Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva veterynarnykh medykamentiv i preparativ, optovoi, rozdribnoi torhivli veterynarnymy medykamentamy i preparatamy». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1266-03#Text (in Ukrainian).

Nakaz Ministerstva ahrarnoi polityky Ukrainy № 133/445 vid 15.12.2003 «Pro zatverdzhennia Poriadku kontroliu za doderzhanniam Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z veterynarnoi praktyky». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1261-03#Text (in Ukrainian).

Nakaz Minsilhospprodu Ukrainy vid 19.02. 1996 r. № 51. Mekhanizm formuvannia taryfiv za veterynarni roboty i posluhy. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0176-96#Text (in Ukrainian).

Nedosiekov, V. V. Khaunkhorst, E., Sytnik, V. A., Shevchuk, V. M., & Zhukovskyi, M. O. (2019). Orhanizatsiia ta ekonomika veterynarnoi spravy: navch. posibnyk. red. O.V. Karhina. Kyiv: NUBiP Ukrainy (in Ukrainian).

Nychyk, A. V. (2009). Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia rynku veterynarnoho obsluhovuvannia. Ahroinkom: ahrarnoinformatsiinyi naukovo-vyrobnychyi zhurnal, 1–4, 20–24 (in Ukrainian).

Polozhennia pro raionnu, misku derzhavni likarni veterynarnoi medytsyny iz zminamy, vnesenymy zghidno z Nakazom Ministerstva ahrarnoi polityky ta prodovolstva № 65 vid 09.02.2018. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0469-17#Text (in Ukrainian).

Postanova KMU № 1698 vid 14 lystopada 2000 roku «Pro zatverdzhennia pereliku orhaniv litsenzuvannia». URL: https://ips.ligazakon.net/document/KP001698?an=702873 (in Ukrainian).

Postanova KMU № 1755 vid 29 lystopada 2000 r. «Pro strok dii litsenzii na provadzhennia pevnykh vydiv hospodarskoi diialnosti, rozmiry i poriadok zarakhuvannia platy za yii vydachu». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1755-2000-п#Text (in Ukrainian).

Postanova KMU № 756 vid 04.07.2001 «Pro zatverdzhennia pereliku dokumentiv, yaki dodaiutsia do zaiavy pro vydachu litsenzii dlia okremoho vydu hospodarskoi diialnosti. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/756-2001-п#Text (in Ukrainian).

Romanovych, M. S., Kurtiak, B. M., Romanovych, M. M. (2023). Biznes-plan u veterynarnii medytsyni (struktura i metodolohiia rozrobky). Metodychni rekomendatsii. Lviv (in Ukrainian).

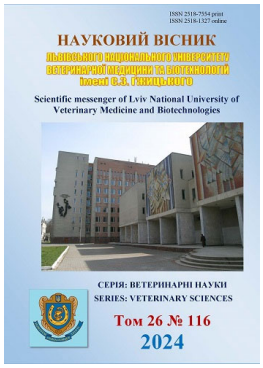
Vynohradska, A. (2005). Osnovy pidpryiemnytstva: Navchalnyi posibnyk. 2-e vyd., pererob. i dop. Kyiv: Kondor (in Ukrainian).

Zakharchyn, H. M. (2008). Osnovy pidpryiemnytstva: navchalnyi posibnyk. Kyiv: Znannia (in Ukrainian).

Zakon Ukrainy "Pro veterynarnu medytsynu". (Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR), 2023, № 8-9, st.24). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1206-20#Text (in Ukrainian).

Zakon Ukrainy № 1775-Sh vid 01.06.2000. Pro litsenzuvannia pevnykh vydiv hospodarskoi diialnosti (in Ukrainian).

Zakon Ukrainy № 2246-VIII vid 07.12.2017. Pro tymchasovi osoblyvosti zdiisnennia zakhodiv derzhavnoho nahliadu (kontroliu) u sferi hospodarskoi diialnosti. URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1728-19 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11641
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.083.31:616.9:636.4

Assessment of the level of welfare under modern pig-keeping technologies, taking into account their ethological needs and characteristics

N. Yu. Krempa✉, O. V. Kozenko, B. V. Gutyj, I. V. Dvyliuk, N. V. Magrelo, H. V. Klym, T. V. Martyshuk, U. M. Vus, A. O. Vysotskyi

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 05.11.2024
Received in revised form 05.12.2024
Accepted 06.12.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-098-588-83-88
E-mail: krempanadia@ukr.net

Krempa N. Yu., Kozenko O. V., Gutyj B. V., Dvyliuk I. V., Magrelo N. V., Klym H. V., Martyshuk T. V., Vus U. M., & Vysotskyi A. O. (2024). Assessment of the level of welfare under modern pig-keeping technologies, taking into account their ethological needs and characteristics. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 284–291. doi: 10.32718/nvlvet11641

The issue of animal welfare has become an essential subject of discussion, leading to the need for an objective assessment of the use of technologies and systems in pig farming. The work aimed to detail the issue of ensuring animal welfare in pig farms and analyze modern pig-keeping technologies' compliance with their species. These ethological, biological, and physiological characteristics should be considered to provide and maintain an appropriate level of welfare. The analysis of intensive pork production technologies and pig-keeping systems was carried out following the "Five Freedoms" principles. Analyzing the results of studies on ensuring "freedom from hunger and thirst", it was found that sows of all physiological periods and young animals of different age and technological groups had free access to feed and water. However, the level of balance of rations for gilts, farrowing sows, and suckling sows had certain discrepancies concerning the physiological needs of animals. Single sows were kept in stalls with an area of 2 m^2 per animal, which corresponds to the design norm for keeping sows of this physiological period; however, the use of a fixed method of keeping farrowing and nursing sows, although technologically justified, nevertheless such conditions limit the animal in free movement in space, and the failure to realize instincts and needs harms the mental health of sows. This, violating the observance of "freedom from discomfort", shortens the period of their exploitation and worsens the quality of their products. The lack of exercise throughout the pork production cycle partially deprives pigs of the freedom to manifest and implement natural behavior. The implementation of freedom from pain, injuries, or disease deserves special attention, which is carried out with a preventive purpose, conducting planned deworming, vaccinations, and vitamin therapy. Guided by the EU Directive "On minimum standards for the protection of pigs", one should choose such options for raising these animals that would be as close as possible to natural ones and ensure the implementation of the principles of the "Five Freedoms" by the animals, with mandatory consideration of species, ethological, biological and physiological needs, and characteristics.

Key words: *animal welfare, the principle of the "Five Freedoms", pig ethology, technologies, systems and methods of keeping, intensification of pig farming.*

Оцінка рівня благополуччя за сучасних технологій утримання свиней із врахуванням їх етологічних потреб та особливостей

Н. Ю. Кремпа✉, О. В. Козенко, Б. В. Гутий, І. В. Двилюк, Н. В. Магрело, Г. В. Клим, Т. В. Мартишук, У. М. Вус, А. О. Висоцький

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Питання благополуччя (добробуту) тварин стало важливим предметом обговорення, що призвело до необхідності об'єктивної оцінки використання технологій та систем у свинарстві. Метою роботи було детальне вивчення питання забезпечення благополуччя тварин в умовах свиноферми та аналіз відповідності сучасних технологій утримання свиней щодо їх видових, етологічних, біологічних та фізіологічних особливостей, які з метою забезпечення та підтримки відповідного рівня благополуччя варто брати до уваги. Аналіз інтенсивних технологій виробництва свинини і систем утримання свиней проведено згідно з принципів "П'яти свобод". Аналізуючи отримані результати досліджень щодо забезпечення "свободи від голоду і спраги" встановлено, що свиноматки усіх фізіологічних періодів і молодняк різних вікових та технологічних груп мали вільний доступ до кормів та води. Проте рівень збалансованості раціонів для холостих, поросних та підсисних свиноматок мав певні невідповідності щодо фізіологічних потреб тварин. Холостих свиноматок утримували у станках, площа яких на одну тварину становить 2 м^2, що відповідає проектній нормі щодо утримання свинок даного фізіологічного періоду, проте використання фіксованого методу утримання поросних та підсисних свиноматок, хоч із технологічної сторони є виправданим, проте такі умови обмежують тварину у вільному переміщенні у просторі, а нереалізованість природніх інстинктів та потреб завдають шкоди ментальному здоров'ю свиноматок. Це, порушуючи дотримання "свободи від дискомфорту", скорочує термін їх експлуатації та погіршує якість одержаної від них продукції. Відсутність моціону впродовж цілого циклу виробництва свинини частково позбавляє свиней свободи прояву та реалізації природної поведінки. Особливої уваги заслуговує виконання реалізації свободи від болю, травм чи хвороби, виконання якої із превентивною метою чітко виконують, проводячи планові дегельмінтизації, вакцинації та вітамінотерапію. Керуючись Директивою ЄС "Про мінімальні стандарти захисту свиней", слід обирати такі варіанти вирощування цих тварин, які були б максимально наближеними до природних і забезпечували реалізацію тваринами принципів "П'яти свобод", із обов'язковим врахуванням видових, етологічних, біологічних та фізіологічних потреб та особливостей.

Ключові слова: *благополуччя тварин, принцип "П'яти свобод", етологія свиней, технології, системи та способи утримання, інтенсифікація свинарства.*

Вступ

Інтенсивний характер свинарства збільшив ймовірність виникнення та вплив стресових факторів на організм тварин, що негативно впливають на їх рівень благополуччя та позначається на показниках продуктивності. Серед найпоширеніших причин виникнення стресу при вирощуванні свиней є невідповідність санітарно-гігієнічних умов утримання – мікрокліматичний стрес; відлучення, перегрупування, переміщення, формування нових технологічних груп, що супроводжується формуванням соціально-ієрархічних стрес-відносин, висока щільність посадки, ветеринарні та зоотехнічні маніпуляції – технологічні стреси; зміна раціону та режиму годівлі – кормові стреси; ендогенні стреси (захворювання різної етіології, паразитози). Реакцію організму на стрес можна зрозуміти на основі аналізу специфічних механізмів його подолання, що є результатом видових, етологічних, біологічних та фізіологічних особливостей свиней, які з метою забезпечення та підтримки відповідного рівня їх благополуччя варто враховувати та впроваджувати у практику різних технологій утримання (Dyrektyva Rady…, 1991; Demchuk & Krempa, 2012; Martínez-Miró et al., 2016).

Висвітлюючи питання дотримання вимог благополуччя за вирощування свиней, доцільно враховувати та дотримуватись наступних рекомендацій: аналізу рівня благополуччя тварин з точки зору принципів "П'яти свобод"; керуючись етологічними особливостями даного виду тварин, ідентифікувати причини та патогенез розвитку стресів та здатність свиней до адаптації; приділяти належну увагу профілактиці стресів різного походження та використання безпечних корегувальних методів щодо особливостей технологій утримання та вирощування свиней, які б не завдавали шкоди здоров'ю тварин, а відтак й зберегли якість та безпечність сировини тваринного походження, що неабияк важливо для споживачів та рентабельності галузі (Turner & Tilbrook, 2006; Demchuk & Kozenko, 2008; Einarsson et al., 2008; Hrabovskyi, 2012; Iasko et al., 2022; Guan et al., 2022).

В загальному про процес адаптації організму тварин до мінливості умов навколишнього середовища та впливу технологічних особливостей можна судити за показниками змін живої маси тіла тварини, швидкості споживання корму, інтенсивності росту та розвитку, положення тіла в просторі, функціональної спроможності репродуктивної системи, стійкості до захворювань, проявів кормової та соціальної поведінки. Процеси адаптації в організмі тварин проходять постійно, особливо чітко вони проявляються в умовах промислових технологій (Temple et al., 2012; Chantziaras et al., 2018).

Оцінка стану здоров'я тварин та їх продуктивних якостей, як результативного показника їх благополуччя, базується на дотриманні впроваджених у виробничу практику вимог благополуччя, основна концепція яких криється у принципах "П'яти свобод" (Demchuk & Kozenko, 2008; Tarasenko et al., 2014; Nedosiekov et al., 2021; Foppa et al., 2021):

1. Свобода від голоду і спраги – вільний та постійний доступ до води і кормів, що підтримують хороше здоров'я і активність.
2. Свобода від дискомфорту – шляхом надання відповідного середовища проживання, включаючи сховок та зручне місце для сну і відпочинку.
3. Свобода від болю, травм чи хвороби – шляхом превентивних заходів, ранньої діагностики і лікування.
4. Свобода від страху і страждання – шляхом забезпечення відповідних умов і стосунків, що запобігають ментальному стражданню, зокрема встановлення соціально-ієрархічних відносин в групі собі подібних.
5. Свобода прояву та реалізації природної поведінки – шляхом надання достатнього місця, відповідних умов і пристосувань, а також компанії собі подібних.

В ході аналізу досліджень наукових публікацій стосовно висвітлення проблематики забезпечення та дотримання вимог й основних аспектів благополуччя у тваринництві, зокрема у свинарстві, виявлено потребу додаткового інформаційного наповнення щодо теоретичних та практичних аспектів реалізації їх в

умовах виробництва, зокрема на свинокомплексах. Інтенсифікація галузі сприяє розвитку дисбалансу між організмом та навколишнім середовищем у якому він перебуває, що своєю чергою накладає відбиток на психо-емоційному здоров'ї тварин, що відображається на якості та безпечності сировини продуктивних тварин. Відтак, у зв'язку зі збільшенням зацікавленості до теми благополуччя тварин в умовах сьогодення існує потреба всебічної оцінки його впливу на організм тварин та особливостей його забезпечення, який би використовувався в системах інтенсивного свинарства (Renggaman et al., 2015; Czycholl et al., 2017).

Матеріал і методи досліджень

Матеріалом досліджень слугували ряд методик вивчення етологічних (поведінкових) проявів та аналіз прийнятої технології вирощування свиней (трифазний спосіб), за результатами яких сформовано відповідні висновки щодо дотримання вимог благополуччя свиней та відповідності прийнятої у господарстві ТзОВ "М'ясні ресурси" технології їх вирощування, а також наукові публікації, оприлюднені в базах даних наукових видань ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького та PubMed.

Результати та їх обговорення

Дослідження проведені на базі виробничо-господарського комплексу ТзОВ "М'ясні ресурси". Розташування ферми відповідає встановленим вимогам чинних "Державних санітарних правил планування та забудови населених пунктів", затверджених Наказом МОЗ України від 19.06.96 р. № 173, ДБН 360-92 "Містобудування. Планування і забудова міських та сільських поселень", ДБН А.2.2-3-2004 "Склад, порядок, розроблення, погодження та затвердження проектної документації для будівництва", ДБН Б.2.4-3-95 "Генеральні плани сільськогосподарських підприємств". На території ферми достатня кількість зелених насаджень.

ТзОВ "М'ясні ресурси" – це ферма з розведення та вирощування свиней на основі помісей порід Велика біла та Ландрас, яких вирощують, практикуючи інтенсивну технологію, яка дає змогу досягти живої маси свиней 120–130 кг за 225–230 днів. Застосовується трифазний спосіб утримання з закінченим циклом та безперервним (круглорічним) виробництвом свинини.

Провівши аналіз прийнятої в господарстві технології утримання свинок різних фізіологічних періодів встановлено, що холостих свиноматок утримують групами по 4–5 тварини, у гратчастих станках, площа яких на одну тварину становить 2 м^2. Станки обладнано груповими годівницями, ширина яких 50 см, а висота переднього борту від підлоги – 25 см, фронт годівлі – 40 см на одну тварину. Напування автоматичне. Після підтвердження поросності, свиноматок переводять в індивідуальні фіксаційні станки, довжина яких становить 2,400 м, а ширина 0,70 м, всередині розміщена годівниця для сухих кормів та автонапувалка ніпельного типу.

Молодих свиноматок вперше запліднюють у віці 7–8 місяців, живою масою 90–110 кг, за допомогою штучного осіменіння, термін їх експлуатації становить 6–7 опоросів. Одна свиноматка за рік має 2,3 опороси, середня вага новонародженого поросяти становить 1,07–1,12 кг, кількість поросят у гнізді 12–14 гол., вага гнізда при народженні в середньому складає 12–14 кг. Вага одного поросяти у 28-добовому віці – понад 8 кг.

Опороси свиноматок переважно проходять без ускладнень, проте в однієї або двох самок основного стада діагностують ендометрит, класичною причиною якого являється умовно-патогенна мікрофлора. Водночас ми поділяємо думку багатьох вчених про те, що неповноцінність годівлі і незбалансовані раціони, а також відсутність моціону мають суттєвий вплив на ускладнення перебігу цього захворювання. В цьому господарстві теж трапляються придушення поросят свиноматкою.

Підсисних свиноматок утримують в індивідуальних станках площею 8 м^2. Станки обладнані ніпельними напувалками та годівницями з фронтом годівлі 0,5 м, годівля дворазова, сухими кормами з ручною їх роздачею. Водопостачання та напування тварин здійснюється з водних джерел трьох колодязів, розташованих поруч із фермою, за допомогою насосів вода транспортується у тваринницькі приміщення.

Для годівлі тварин використовується зерно власного вирощування, яке після змелювання змішують з вітамінно-мінеральним преміксом. До складу премікс входять вітаміни (А, $Д_3$, Е, К, $В_1$, $В_2$, $В_3$, $В_4$, $В_5$, $В_6$, $В_{12}$), мікроелементи (ферум, цинк, манган, купрум, кобальт, йод, селен, кальцій, фосфор) та амінокислоти.

Корм для годівлі холостих свиноматок виготовляють за такою пропорцією: на 1000 кг корму використовують 372 кг пшениці, 324 кг ячменю, 70 кг сої, 200 кг вівса, 4 кг солі та 30 кг премікс. Одна свиноматка споживає 2,5 кг корму в день, годівля дворазова.

Корм для годівлі поросних свиноматок виготовляють за такою пропорцією:на 1000 кг корму використовують 460 кг пшениці, 321 кг ячменю та 180 кг сої, 4 кг солі та 35 кг премікс. Одна поросна свиноматка споживає 2,6 кг корму в день, з яких 0,09 кг премікс.

При аналізі вмісту поживних речовин у раціонів для годівлі холостих, поросних та підсисних свиноматок відмічено певну незбалансованість раціону щодо забезпечення як поживними речовинами, так і мікроелементного та вітамінного забезпечення (Kozenko & Krempa, 2018).

Санітарно-гігієнічними заходами передбачене видалення гною з приміщення за допомогою гноєтранспортера, який по гноєвих каналах подає гній у відстійник, звідки його за допомогою вакуумного насоса відкачують та розвозять на поля. Після закінчення технологічного процесу, для підтримання належного санітарно-гігієнічного стану, приміщення миють за допомогою установки "Кьорхер", потім проводять профілактичну аерозольну дезінфекцію, використовуючи дезсасіб "Віроцид", який володіє антисептичними та дезінфікувальними властивостями. В приміщенні функціонує система вентиляції,

обладнана чотирма витяжними шахтами з природним збудником руху повітря.

Щодо ветеринарного захисту проти занесення і розповсюдження інфекційних та інвазійних захворювань, господарство розташоване за межами населеного пункту, територія ферми огороджена парканом та озеленена.

Як вже було вказано, холостих свиноматок, як первісток, так і свиноматок основного маточного поголів'я утримують у станках по 4–5 голів (рис. 1), а поросних (рис. 2) і лактуючих – у індивідуальних станках із доброякісною підстилкою та фіксацією тварини (рис. 3).

Свиноматку в охоті штучно осіменяють, підтвердивши поросність, переводять у фіксаційний станок, де вона перебуває до закінчення терміну поросності (рис. 2).



Рис. 1. Секції для групового утримання холостих свиноматок



Рис. 2.Станки для фіксованого утримання поросних свиноматок

За 7–8 днів до опоросу свиноматку переводять у родильне відділення – ізольоване приміщення, розділене на окремі цегляні бокси, в яких розташований металевий фіксаційний станок (рис. 3). Весь період лактації свиноматка зафіксована у станку.



Рис. 3. Станок для індивідуального утримання підсисної свиноматки

У передній частині боксу перед станком розташовані годівниця та напувалка. Тварина може стояти, лежати, має вільний доступ до води та корму, проте не може проявляти свої природні інстинкти, зокрема пошуку їжі методом риття (адже вона обмежена в русі), інстинкту турботи про своїх поросят (фіксоване утримання). В якості підстилки використовують тирсу. В передній частині боксу для поросят розміщений дерев'яний щит, а над ним – інфрачервона лампа (рис. 4).



Рис. 4. Локальний обігрів для поросят-сисунів

Поросята мають вільний доступ до вимені матері, оскільки свиноматка переважно лежить (вона обмежена в русі). Варто зазначити, що попри обмеженість свиноматки в русі, існує висока ймовірність збереження життя більшої кількості поросят, адже унеможливлюється або зменшується ймовірність придушення поросят тілом матері в момент лягання. Новонародженим поросятам, згідно технологічних вимог з метою запобігання канібалізму, проводять скушування різців та купірування хвостів, планові вакцинації

проводять на третю добу, а кастрацію кнурців – на 5 добу життя. Відлучають поросят у 28-добовому віці. Свиноматку переводять у приміщення для холостих свиноматок. Бокс миють, дезінфікують та знову розташовують поросну свиноматку.

Після відлучення поросят переводять у приміщення для дорощування і утримують там до досягнення тваринами маси тіла 30–35 кг (рис. 5).



Рис. 5. Дорощувач



Рис. 6. Відгодівельник

Тут їм проводять дегельмінтизацію, вакцинацію та вітамінотерапію. Варто зазначити, що в приміщенні для дорощування молодняк свиней утримують без підстилки, що відображається на їхніх поведінкових реакціях, які ґрунтуються на потребі задовільнити інстинкт гри та пошуку їжі. Відтак, за відсутності підстилкового матеріалу, який слугує елементом гри чи іграшки, нерідко серед тварин відмічались сутички, які супроводжувалися кусанням та травмуванням тварин. Це пояснюється тим, що поросята в силу свого віку мають багато енергії, яку немає де застосувати, більшу частину часу тварини проводять граючись. З рис. 5 видно, що тварини не відпочивають (положення тіла – стояння, готовність діяти), тоді як на рис. 6 (відгодівля) за наявності підстилки тварини можуть реалізувати свої основні видові інстинкти – риття, пошуку їжі, валяння з метою чищення шкіри від паразитів, тварини більше відпочивають, що сприяє кращому набору маси тіла, відтак зростає показник конверсії корму.

По досягненню тваринами живої маси тіла понад 35–40 кг, їх переводять у приміщення для відгодівлі. У відгодівельнику тварини перебувають до досягнення ними товарної ваги 120–130 кг, після чого їх відправляють на забій (рис. 6). У цьому приміщенні тварини перебувають на глибокій підстилці, яку за потреби, використовуючи “ямковий ремонт” підтримують у сухому стані. Відтак, провівши етологічні дослідження встановлено, що за таких умов свині більше часу проводять відпочиваючи, у стаді відсутні бійки та встановлення домінантно-ієрархічних зв’язків.

З вищенаведеного зрозуміло, що в обмеженні свиноматок у русі, відсутності вільного вибору місця для відпочинку, унеможливленні прояву природної поведінки, особливо перед опоросом, яка супроводжується інстинктивним “формуванням гнізда” свиноматкою, порушуються Директиви ЄС, які визнають тварин розумними створіннями, що вказує на те, що тварина може відчувати біль, дискомфорт та страждання. Хоча тварини адаптовані до таких умов, проте організм реагує на це зниженням природної резистентності і продуктивності, скороченням терміну експлуатації свиноматок, з’являються прояви атипової поведінки, порушення репродуктивної здатності (відсутність охоти, народження гіпотрофічних чи неживих або поросят із низьким рівнем життєздатності). Зазвичай, при безвигульних системах утримання свині позбавлені свіжого повітря і нормального освітлення, моціон відсутній. Такі умови є причиною розвитку стресу у тварин і виникнення багатьох захворювань (Stevenson, 2012; Hryshchenko, 2017).

Варто наголосити, що через ряд технологічних рішень вирощування свиней супроводжується великою кількістю стресів, які можна поділити на чотири групи: кліматичні, кормові, технологічні і соціальні та ендогенні стреси (незаразні захворювання). Так, значна скупченість тварин у замкнутому просторі, висока чи низька температура повітря при не завжди відповідній його вологості, відсутність підстилки, незбалансований раціон, порушення санітарних та гігієнічних вимог, вакцинація та ветеринарні маніпуляції спричиняють фізичне та емоційне перевантаження, що призводить до зниження рівня захисно-пристосувальних реакцій організму. Свиноматки за тривалої дії стресових чинників втрачають здатність приходити в охоту або народжують поросят із низьким рівнем життєздатності, у кнурів знижується запліднювальна здатність, в молодняку розвиваються захворювання шлунково-кишкового тракту, які згодом проявляються затримкою росту та загибеллю поросят. Виниклі стереотипи часто супроводжуються порушенням репродуктивних функцій, що веде до передчасної вибраковки значного відсотка (до 30 %) маток. Гіподинамія та безпідстилкове утримання викликає значну захворюваність кінцівок. Захворювання ратиць може привести до задушення свиноматками поросят. Залежування маток перед родами стає причиною затягування родів, а звідси – зростання числа неживих поросят.

Окрім вищеописаних наслідків невідповідності технологічних рішень за вирощування свиней, варто

приймати до уваги, що м'ясо тварин, які були вирощені за дії стресу низької якості, зокрема: PSE-м'ясо (бліде, м'яке, водянисте) та DFD-м'ясо (темне, щільне, сухе) (Hrabovskyi, 2012; Nedosiekov et al., 2021).

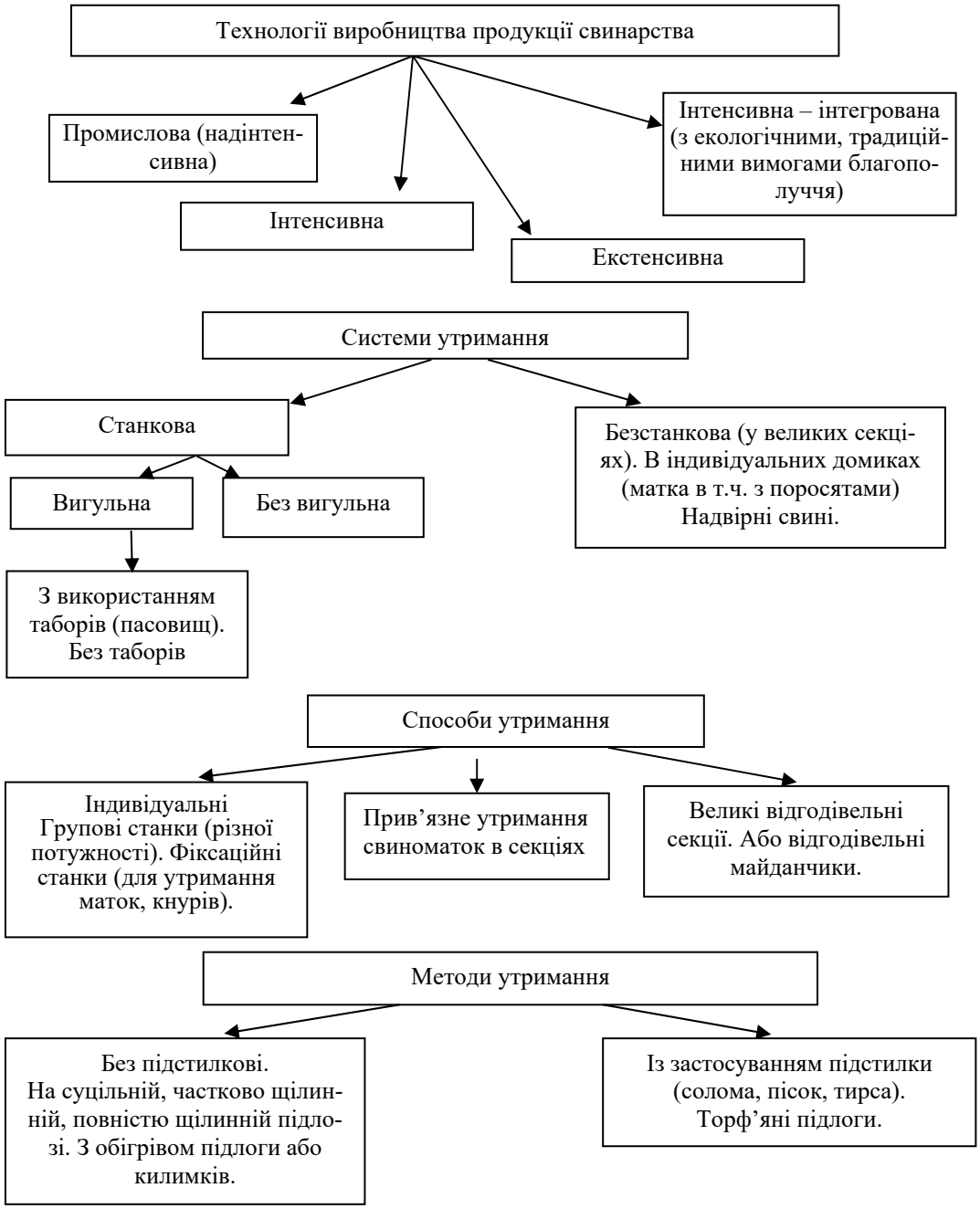


Рис. 7. Схема класифікації технологій виробництва і систем утримання свиней

Для кращого розуміння питання забезпечення благополуччя (добробуту) тварин, зокрема свиней, варто ознайомитись із класифікатором технологій та систем їх утримання, яку варто обирати, враховуючи можливість тварин реалізовувати власні природні інстинкти та поведінкові реакції, притаманні власне свиням.

Наукові дослідження показують, що в природних умовах свині витрачають близько 75 % денного часу, шукаючи їжу і досліджуючи місцевість, що є їхніми видовими особливостями, реалізація яких надзвичайно важлива. За сучасного ведення свинарства більшість свиней змушені проводити своє коротке життя в закритих, напівтемних та переповнених приміщеннях або й у фіксаційних станках, без доступу свіжого повітря і сонячного світла, інколи не маючи підстилки, на холодному бетоні або решітчастій металевій підлозі, що часто спричиняє захворюваність на пневмонію, кульгавість та інші захворювання (Kozii, 2012; Tarasenko et al., 2014; Hryshchenko, 2017; Czycholl et al., 2017; Chantziaras et al., 2018).

Висновки

Аналіз відповідності технологічних рішень у господарстві ТзОВ "М'ясні ресурси" щодо забезпечення благополуччя (добробуту) свиней із врахуванням

принципів "П'яти свобод" та можливістю реалізації етологічних, біологічних та фізіологічних проявів вказує на те, що в переважній більшості вони дотримані. Відтак, згідно аналізу забезпечення тварин різних фізіологічних та вікових періодів кормами та вільним доступом до води, свобода "від голоду і спраги" була реалізованою, хоч і з певною невідповідністю стосовно збалансованості раціонів.

Стосовно забезпечення "свободи від дискомфорту", варто відзначити, що холостих свиноматок утримували у станках, площа яких на одну тварину становить 2 м^2, що відповідає проектній та фізіологічній нормі щодо утримання свинок даного фізіологічного періоду. Проте використання фіксованого методу утримання поросних та підсисних свиноматок, хоч і з технологічної сторони є виправданим (легше проводити ветеринарні та зоотехнічні обробки та зменшується ймовірність придушення поросят), проте такі умови обмежують тварину у вільному переміщенні у просторі, нереалізованість природніх інстинктів (гніздування перед опоросом, інстинкт турботи про потомство) завдають шкоди ментальному здоров'ю свиноматок, що скорочує термін їх експлуатації. Відтак порушується й виконання та забезпечення "свободи страху і страждання", зокрема ментальному стражданню.

Регулярні і чітко сплановані ветеринарні та зоотехнічні обробки реалізують "свободу від болю, травм чи хвороби". Водночас, шляхом виконання вищеописаних дій реалізується ще й складова "свободи від страху і страждання", яка окрім підтримання відповідного рівня здоров'я тварин, а також компетентному формуванню технологічних груп, запобігають ментальному та фізичному стражданню, зокрема встановлення соціально-ієрархічних або й домінантних відносин в групах дорощування та відгодівлі.

Стосовно "свободи прояву та реалізації природної поведінки", впродовж усього виробничого циклу відмічено багатофакторні невідповідності прийнятої технології щодо етологічних та біологічних особливостей свиней, зокрема фіксація свиноматок в період поросності та лактації, що унеможливлює реалізацію інстинкту побудови гнізда перед опоросом, а також потреби турботи за потомство; відсутність моціону та іграшок у молодняка свиней часто призводить до прояву агресії чи канібалізму; недостатня кількість підстилки або її відсутність у цеху дорощування супроводжуються тим, що тварини менше часу відпочивають, тоді як із використанням глибокої підстилки у цеху відгодівлі свині спокійніші та більше відпочивали, що впливає на процес засвоювання корму та інтенсивності відгодівлі.

Перспективи подальших досліджень. Занепокоєння щодо наслідків стресів і їх вплив на рівень благополуччя за інтенсивних технологій вирощування свиней диктує вимоги щодо подальших досліджень впливу умов утримання свиней на збереження та підтримання їхнього здоров'я як фізичного, так і психологічного, що неодмінно має вплив на показники продуктивності. Відтак, подальшими дослідженнями варто встановити взаємозв'язок особливостей впливу "благополуччя" та динаміки гематологічних показників, білкового обміну та імунореактивності організму свиней в даному господарстві.

Подяка

Висловлюємо вдячність власнику приватного господарства ТзОВ "М'ясні ресурси" Тарасу Карабіну за можливість здійснити низку досліджень на базі даного господарства.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

Barone, F., Nannoni, E., Elmi, A., Lambertini, C., Scorpio, D. G., Ventrella, D., Vitali, M., Maya-Vetencourt, J. F., Martelli, G., Benfenati, F., & Bacci, M. L. (2018). Behavioral Assessment of Vision in Pigs. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS, 57(4), 350–356. DOI: 10.30802/AALAS-JAALAS-17-000163.

Chantziaras, I., Dewulf, J., Van Limbergen, T., Klinkenberg, M., Palzer, A., Pineiro, C., Aarestrup Moustsen, V., Niemi, J., Kyriazakis, I., & Maes, D. (2018). Factors associated with specific health, welfare and reproductive performance indicators in pig herds from five EU countries. Preventive veterinary medicine, 159, 106–114. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2018.09.006.

Czycholl, I., Kniese, C., Schrader, L., & Krieter, J. (2017). Assessment of the multi-criteria evaluation system of the Welfare Quality® protocol for growing pigs. Animal : an international journal of animal bioscience, 11(9), 1573–1580. DOI: 10.1017/S1751731117000210.

Demchuk, M. V., & Kozenko, O. V. (2008). Zahalna veterynarna profilaktyka, rozdil "Dobrobut tvaryn" Lviv (in Ukrainian).

Demchuk, M. V., & Krempa, N. Yu. (2012). Porivnialna dobrobutna otsinka suchasnykh intensyvnykh tekhnolohii vyrobnytstva ta system utrymannia svynei. Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S.Z. Gzhytskoho, 14(3(53), 347–352. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2012_14_3%282%29__64 (in Ukrainian).

Dyrektyva Rady 91/630/IeES vid 19 lystopada 1991 roku, shcho vstanovliuie minimalni standarty dlia zakhystu svynei. Ofitsiinyi zhurnal L 340, 11/12/1991 S. 0033 – 0038 Finske spetsialne vydannia: Rozdil 3, Tom 39 S. 0202 Shvedske spetsialne vydannia: Hlava 3, Tom 39 S. 0202 (in Ukrainian).

Einarsson, S., Brandt, Y., Lundeheim, N., & Madej, A. (2008). Stress and its influence on reproduction in pigs: a review. Acta veterinaria Scandinavica, 50(1), 48. DOI: 10.1186/1751-0147-50-48.

Foppa, L., Pierozan, C. R., Simonelli, S. M., Dias, C. P., & Silva, C. A. (2021). Evolution of welfare indicators of pigs housed in deep bedding systems during growing and finishing phases: assessment of good health principles and housing conditions. Tropical animal health and production, 53(5), 483. DOI: 10.1007/s11250-021-02912-y.

Guan, R., Zhou, X., Cai, H., Qian, X., Xin, X., & Li, X. (2022). Study on the influence of different production

factors on PSY and its correlation. Porcine health management, 8(1), 9. DOI: 10.1186/s40813-022-00253-2.

Guevara, R. D., Pastor, J. J., Manteca, X., Tedo, G., & Llonch, P. (2022). Systematic review of animal-based indicators to measure thermal, social, and immune-related stress in pigs. PloS one, 17(5), e0266524. DOI: 10.1371/journal.pone.0266524.

Hrabovskyi, S. S. (2012). Stresy silskohospodarskykh tvaryn i yoho naslidky. Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S.Z. Gzhytskoho. Seriia veterynarnykh ta silskohospodarskykh nauk, 14(3(53), 47–58 (in Ukrainian).

Hryshchenko, S. M. (2017). Etolohiia svynei za riznykh umov utrymannia. Naukovi dopovidi Natsionalnoho universytetu bioresursiv i pryrodokorystuvannia Ukrainy, 3. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nd_2017_3_20 (in Ukrainian).

Iasko, V., Kirovych, N., & Naidich, O. (2022). Etolohichni osoblyvosti vyroshchuvannia svynei v umovakh promyslovykh kompleksiv. Agrarian bulletin black sea littoral, 104–105, 95–101. DOI: 10.37000/abbsl.2022.104.13 (in Ukrainian).

Kasper, C., Ribeiro, D., Almeida, A. M., Larzul, C., Liaubet, L., & Murani, E. (2020). Omics Application in Animal Science-A Special Emphasis on Stress Response and Damaging Behaviour in Pigs. Genes, 11(8), 920. DOI: 10.3390/genes11080920.

Kozenko, O. V., & Krempa, N. Yu. (2018). Hihiienichna otsinka rivnia hodivli svynomatok pry riznykh fiziolo-hichnykh stanakh. Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S. Z. Gzhytskoho, 20(83), 324–340. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnuvmbvn_2018_20_83_69 (in Ukrainian).

Kozii, V. I. (2012). Dobrobut tvaryn (istorychni, naukovi ta normatyvni aspekty): Navchalnyi posibnyk. Bila Tserkva (in Ukrainian).

Martínez-Miró, S., Tecles, F., Ramón, M., Escribano, D., Hernández, F., Madrid, J., Orengo, J., Martínez-Subiela, S., Manteca, X., & Cerón, J. J. (2016). Causes, consequences and biomarkers of stress in swine: an update. BMC veterinary research, 12(1), 171. DOI: 10.1186/s12917-016-0791-8.

Nedosiekov, V. V., Blakha, T., Sytiuk, M. P., Martyniuk, O. H., Melnyk, V. V., & Yustyniuk, V. Ie. (2021). Osnovy biobezpeky ta blahopoluchchia tvaryn : monohrafiia. Nizhyn : Ahrarna nauka (in Ukrainian).

Pfeifer, M., Eggemann, L., Kransmann, J., Schmitt, A. O., & Hessel, E. F. (2019). Inter- and intra-observer reliability of animal welfare indicators for the on-farm self-assessment of fattening pigs. Animal : an international journal of animal bioscience, 13(8), 1712–1720. DOI: 10.1017/S1751731118003701.

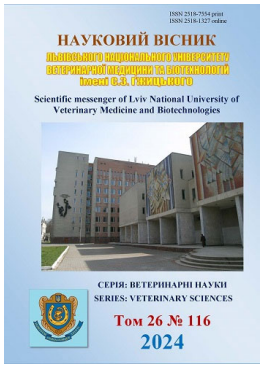
Renggaman, A., Choi, H. L., Sudiarto, S. I.a, Alasaarela, L., & Nam, O. S. (2015). Development of pig welfare assessment protocol integrating animal-, environment-, and management-based measures. Journal of animal science and technology, 57, 1. DOI: 10.1186/s40781-014-0034-0.

Stevenson, P. (2012). Zakonodavstvo yevropeiskoho soiuzu po dobrobutu produktyvnykh tvaryn. URL: https://ciwf.in.ua/wp-content/uploads/2015/04/ Legis-lation_faw_ukr.pdf (in Ukrainian).

Tarasenko, L. O., Yasko, V. M., Reshetnichenko, O. P., & Makarikhina, I. V. (2014). Etolohiia. Navchalnyi posibnyk. Odesa: Bondarenko M. O. URL: http://hdl.handle.net/123456789/768 (in Ukrainian).

Temple, D., Courboulay, V., Manteca, X., Velarde, A., & Dalmau, A. (2012). The welfare of growing pigs in five different production systems: assessment of feeding and housing. Animal : an international journal of animal bioscience, 6(4), 656–667. DOI: 10.1017/S1751731111001868.

Turner, A. I., & Tilbrook, A. J. (2006). Stress, cortisol and reproduction in female pigs. Society of Reproduction and Fertility supplement, 62, 191–203. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16866318.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11642
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:518.19–002:636.2

Mastitis in beef cattle

Tetiana Holumbiiovska[1,2]✉, Roman Bokotko[3], Grzegorz Dejneka[1]

[1]*Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Wroclaw, Poland*
[2]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine*
[3]*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Article info

Received 06.11.2024
Received in revised form 09.12.2024
Accepted 10.12.2024

Wrocław University of Environmental and Life Sciences, pl. Grunwaldzki 49, Wroclaw, 50366, Poland.

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-093-154-46-72
E-mail: tetiana.holumbiiovska@upwr.edu.pl

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroiv Oborony Str., 15, Kyiv, 03041, Ukraine.

Holumbiiovska, T., Bokotko, R., & Dejneka, G. (2024). Mastitis in beef cattle. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 292–297. doi: 10.32718/nvlvet11642

Mastitis and udder infections pose significant health challenges for cattle, including beef breeds, although less commonly than in dairy herds. This study aims to explore mastitis' etiology, risk factors, diagnosis, and treatment in beef cows, focusing on their specific rearing and breeding conditions. Beef cattle are typically reared for calf production, and calves remain with their mothers until weaning, relying on natural suckling. Factors contributing to mastitis in beef cows include calf-related behaviors, environmental conditions, and cow-specific factors. Calves may introduce pathogens through frequent suckling, while environmental factors like wet and dirty bedding and insect infestations increase infection risk. Cow factors such as udder morphology, lactation phase, and age also influence susceptibility to mastitis. Bacterial infections, primarily caused by Staphylococcus and Streptococcus species, are the leading cause of mastitis in beef cows. The disease is often subclinical, making diagnosis challenging due to the limited contact between farmers and cows, as beef cattle are typically kept on pasture. Clinical signs, when present, include udder swelling, pain, and reduced milk production. Treatment mainly involves antibiotic administration, with local and systemic treatments depending on infection severity. However, many subclinical cases remain untreated. Early detection and treatment are crucial to prevent chronic conditions that reduce cow productivity and calf growth.

Key words: *mastitis, beef cattle, dairy production, udder infection, milk quality, bacterial contamination, treatment of mastitis.*

Мастит у м’ясних порід корів

Тетяна Голумбійовська[1,2]✉, Роман Бокотько[3], Ґжеґож Дейнека[1]

[1]*Вроцлавський Природничий університет, Вроцлав, Республіка Польща*
[2]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[3]*Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна*

Мастит та інфекції вимені становлять значні проблеми для здоров’я великої рогатої худоби, включаючи м’ясні породи, хоча й рідше, ніж у молочних стадах. Це стаття спрямована на вивчення етіології маститу, факторів ризику, діагностики та лікування у м’ясних корів, зосереджуючись на їх конкретних умовах вирощування та розведення. М’ясну худобу зазвичай вирощують для отримання телят, і телята залишаються з матір’ю до відлучення, перебуваючи на природному смоктанні. Фактори, що сприяють маститу у м’ясних корів, включають поведінку, пов’язану з телятами, умови навколишнього середовища та специфічні фактори розведення цих корів. Телята можуть занести хвороботворні мікроорганізми через часте смоктання, тоді як фактори навколишнього середовища, такі як мокра та брудна підстилка та зараження комахами, підвищують ризик інфікування. Фактори пов’язані з коровами, такі як морфологія вимені, фаза лактації та вік, також впливають на сприйнятливість до маститу. Бактеріальні інфекції, в основному спричинені видами Staphylococcus і Streptococcus, є основною причиною маститу у м’ясних корів. Захворювання часто має субклінічний характер, що ускладнює діагностику через обмежений контакт між фермерами та коро-

вами, оскільки м'ясна велика рогата худоба зазвичай утримується на пасовищі. Клінічні ознаки, якщо присутні, включають набряк вимені, біль і зниження продукції молока. Лікування в основному включає застосування антибіотиків, місцеве та системне лікування залежно від тяжкості інфекції. Однак багато субклінічних випадків залишаються без лікування. Раннє виявлення та лікування мають вирішальне значення для запобігання хронічним захворюванням, які знижують продуктивність корів і ріст телят.

***Ключові слова**: мастит, м'ясне скотарство, м'ясна худоба, м'ясні породи корів, молочне виробництво, інфекція вимені, якість молока, бактеріальне зараження, лікування маститу.*

Вступ

Відомо, що інфекції та запалення молочних залоз є найбільшою проблемою здоров'я у молочної худоби. У м'ясних порід також ці захворювання спостерігаються, хоч звичайно, в меншій мірі.

Для кращого розуміння специфіки запалення вимені у м'ясних порід корів потрібно коротко охарактеризувати умови їх утримання та розведення. Найважливішою особливістю м'ясного скотарства є те, що корів не доять, а успіх розведення визначається регулярним отриманням здорових телят (Borsberry, 2004; Dejneka & Cieślak, 2014). Телята перебувають разом з матерями до відлучення (це триває кілька місяців) і постійно ними вигодовуються (рис. 1). Порівняно з молочними породами корів, у м'ясної худоби рідше застосовують штучне осіменіння і зазвичай самки криються биками.



Рис. 1. Вигул телят м'ясних порід разом з матерями та постійне їх вигодовування



Рис. 2. Сезонне випасання корів на пасовищі

З економічних та організаційних міркуванньу багатьох м'ясних стадах велике значення має сезонність розмноження (Dejneka & Cieślak, 2014). Це стосується передусім дешевого утримання тварин на випасі (рис. 2). Зв'язок зі зміною сезонів в північній півкулі підтримує відсоток народжуваності у зимово-весняні місяці. Це дозволяє досягати двох основних переваг:

а) достатність зелених кормів забезпечує підтримку молочності матерів на задовільному рівні,

б) підростаючий молодняк може самостійно використовувати дешевий, але цінний зелений корм, яким є свіжа зелень і трава.

З економічної точки зору корова м'ясної породи повинна на протязі свого життя дати мінімум 6–7 телят. Однією з умов досягнення цієї мети є збереження відповідного стану здоров'я вимені – що впливає на здатність годування потомства та тривале використання самок.

Як і в молочних стадах, у м'ясних корів патогенами, що відповідають за мастит, зазвичай є бактерії (9, 20). Деякі хворобливі стани мають характерні клінічні симптоми (наприклад, набряк або біль в хворій долі вимені), або навіть загальні симптоми хвороби (Kirkbride, 1977; Smith Thomas, 2012; Vollenweider et al., 2023). Біль зазвичай призводить до того, що корова не дозволяє доїти хвору долю чи її ссання телями (Radostitis et al., 2006; Kemsley & Jennings, 2016). Однак мастит зазвичай має легкий субклінічний перебіг і часто не проявляється взагалі (Haggard et al., 1983; Ruegg et al., 2015). Варто підкреслити, що в м'ясному скотарстві, у самиць без клінічних симптомів маститу, спостерігається висока частота зараження вимені, яка коливається від кількох відсотків до половини тварин у стаді (Watts et al., 1986; Newman et al., 1991; Lents et al., 2002; Persson Waller et al., 2014; Vollenweider et al., 2023). Частота цих заражень залежить від фази лактації. У дослідженнях американських авторів (Newman et al., 1991) зауважено, що в ранній лактації заражені були 25,8 % корів, а в середній і пізній лактації – відповідно 29,2 % і 54,4 % самиць.

У м'ясної худоби більшість випадків маститу стосується лише однієї долі вимені, тоді як інші три долі залишаються нормальними – тобто потенційно здоровими (Larson, 2023). Зазвичай це призводить до того, що наявне запалення призводить до припинення продукції молока хворою долею та її занепаду (Kirkbride, 1977; Smith Thomas, 2012; Ruegg et al., 2015). Можна припустити, що субклінічний мастит з часом переходить у хронічну форму, при якій залозиста тканина дегенерує (Radostitis et al., 2006). В кінцевому результаті це призводить до того, що телята, які вигодовуються коровами з хворою часткою вимені, зазвичай мають меншу масу тіла при відлученні – у порівнянні з телятами, які годуються матерями зі здоровим вим'ям (Dueñas et al., 2001; Lents et al., 2002). Іншим негативним наслідком маститу є ризик передчасного відправлення самиць на забій.

Етіологія появи маститу у м'ясної великої рогатої худоби (ВРХ)

Фактори, які сприяють розвитку маститу у м'ясної худоби, можна розділити на три групи:

а) фактори пов'язані з телям

б) фактори пов'язані з навколишнім середовищем

в) фактори пов'язані з коровою.

А. Фактори, пов'язані з телятами.

Присутність теляти біля матері та ссання вимені (рис. 2) має свої переваги та недоліки. Без сумніву перевагою присутності теляти є те, що під час ссання не відбувається численних інфекцій вимені та пошкоджень сосків – що зазвичай відбувається у дійних молочних корів (Kirkbride, 1977; Radostitis et al., 2006; Ruegg et al., 2015).

До недоліків ссання телятами корів м'ясних порід відносяться певні умови, які сприяють розвитку маститу. Ці передумови можна поділити на три типи:

По-перше: телята можуть бути джерелом інфекції та передавати мікроорганізми зі своєї ротової порожнини або з хворої долі матері того ж вимені на здорову долю (Ruegg et al., 2015). Часто достатньо лише короткого контакту, щоб відбулось забруднення верхівки соска.

По-друге: часте смоктання (зазвичай 5–8 разів на день) сприяє частому розширенню каналу соска, що може сприяти проникненню мікроорганізмів з навколишнього середовища у молочну залозу. Тут важливо підкреслити, що проникнення бактерій у вим'я є найбільш ймовірним, коли канал соска розширений (Radostitis et al., 2006; Ruegg et al., 2015). У молочної худоби це відбувається під час доїння або відразу після нього, а у м'ясних порід – під час годування телят або невдовзі після ссання.

По-третє: особливо вразливі до маститу є передні долі вимені, оскільки вони доступніші для телят і частіше смокчуться ними (Lewandrowski & Hurnik, 1983).

В. Фактори, пов'язані з навколишнім середовищем.

Основним аспектом є зараження вимені бактеріями з навколишнього середовища. Джерелом цих мікроорганізмів є переважно підстилка та кал. Контамінація мікроорганізмами вимені ймовірніша, коли соски забруднені брудом або гноєм (Mayer, 2002). Якщо сосок забруднений, теля може відмовлятися ссати цю долю вимені, що призводить до застоювання молока і подальшого збільшення ризику розвитку маститу. У середовищі, де перебувають м'ясні корови, основним джерелом зараження є брудні болотисті місця – наприклад, затінені місця під деревами або мокрі плями на поверхні (ґрунті) поблизу кормушок чи водопоїв (Scott et al., 2011).

З описаними вище факторами нерозривно пов'язані погодні умови. Особливо йде мова про дощову і вологу погоду, під час якої корови лежать в бруді, підстилці чи мокрому ґрунті. Проблеми також можуть створювати екстремальні погодні умови - мороз і спека. Обморожені або обпалені на сонці соски можуть бути настільки болючими, що корова не дозволяє теляті ссати, що робить її більш схильною до запалення вимені (Scott et al., 2011). Годування телят у вітряну погоду призводить до того, що мокрий після ссання сосок стає схильним до утворення тріщин, а отже, до болю під час ссання. Загалом, суть полягає в тому, що недостатнє опорожнення даної частки та нагромадження в ній залишків молока створюють сприятливе середовище для бактерій, які проникають у вим'я (Ruegg et al., 2015).

Специфічним фактором, що впливає на появу маститу, є наявність мух. Ці комахи можуть переносити хвороботворні бактерії, зокрема *Trueperella pyogenes* або деякі види стафілококів (Hillerton, 2004; Ruegg et al., 2015). Особливу роль відіграють мухи у появі маститу у літню пору (summer mastitis), який стосується передусім тварин, які випасаються (Radostitis et al., 2006). Зони, захищені деревами, з рослинністю та поблизу водоймищ, забезпечують мухам сприятливі умови для існування (Balfour, 2021).

Якщо корови перебувають на обмеженій території (або в закритих приміщеннях), де багато мух, то навіть до 25 % поголів'я може страждати від маститу, у той час як у тварин, що розсіяні на чистих пасовищах без великої кількості мух, цей відсоток становить лише 5 % (Mayer, 2002).

С. Фактори, пов'язані з коровою.

Тут йдеться про кілька аспектів: морфологію молочної залози, продуктивність корови, ушкодження вимені, фазу лактації, а також ссання телятами. Загалом вважається, що старі корови, особливо з великим, опущеним вим'ям, більш схильні до запалення (Frish, 1982; Mayer, 2002; Halfman, 2014; Larson, 2023). Це пояснюється трьома аспектами:

По-перше: опущене вим'я знаходяться ближче до ґрунту, отже, ближче до джерела інфекції та бактерій з навколишнього середовища.

По-друге: велике обвисле вим'я більш схильне до ушкоджень (Frish, 1982; Mayer, 2002; Halfman, 2014). Пошкодження молочної тканини внаслідок удару або травми сприяє появі бактеріальної інфекції і розвитку маститу (Scott et al., 2011).

По-третє: обвисле вим'я сприяє наступанню на соски (чи самою коровою, чи іншими тваринами) та пошкодженням під час переходу через паркани або інші перешкоди на території. Травми такого типу можуть пошкоджувати і спотворювати вим'я.

Ще однією морфологічною особливістю, що може визначати ризик появи маститу, є розмір і форма сосків. Небажаними є особливо великі соски (Frish, 1982; Halfman, 2014). Чим більший діаметр соска, тим швидший потік молока, але водночас збільшується ризик проникнення патогенів (Mayer, 2002).

На виникнення маститу у молочних корів також впливають молочна продуктивність та фаза лактації. Корови з великою лактацією, які виробляють більше молока, ніж може випити теля під час ссання, схильні до маститу (Smith Thomas, 2012). Випадки клінічного маститу частіше спостерігаються після пологів і протягом перших 2 місяців лактації (Kirkbride, 1977; Radostitis et al., 2006).

Мікроорганізми, що зумовлюють появу маститу у м'ясних порід корів

Як і у молочних порід корів, мастит у м'ясних зазвичай розвивається внаслідок бактерійної інфекції (Hillerton, 2004; Radostitis et al., 2006; Ruegg et al.,

2015). Грам-негативні бактерії виявляють відносно рідко (Haggard et al., 1983; Watts et al., 1986; Lents et al., 2002). Найчастіше причиною маститу у м'ясних порід корів є грам-позитивні коки – стафілококи і стрептококи (Hunter & Jeffrey, 1975; Newman et al., 1991; Paape et al., 2000; Dueñas et al., 2001; Ruegg et al., 2015). Однак слід зауважити, що *Streptococcus agalactie* зазвичай не виявляють в зразках (Kirkbride, 1977). Це пояснюється тим, що м'ясних корів не доять, а ця стрептококова інфекція уражає частки вимені саме під час доїння (Radostitis et al., 2006). Загалом у зразках, отриманих від хворих на мастит корів м'ясного напрямку, переважають коагулазонегативні стафілококи – CNS (Timms, 1993; Dueñas et al., 2001; Ruegg et al., 2015). Також часто ізолюється Staphylococcus aureus (Paape et al., 2000; Persson Waller et al., 2014; Vollenweider et al., 2023). У одному з досліджень цей стафілокок був виявлений у 2,9 %, 2,7 % і 3,2 % часток – відповідно на початку, середині та в кінці лактації (Newman et al., 1991). У м'ясних корів значну роль у перенесенні цих бактерій відіграють телята, які часто ссуть не лише власних маток, але й інших корів у стаді (Lewandrowski & Hurnik, 1983; Vollenweider et al., 2023).

Зі стрептококів важливу роль у патогенезі маститу у м'ясних стадах відіграють *Streptococcus dysgalactiae* та *Streptococcus uberis* (Kirkbride, 1977). У дослідженнях, проведених у м'ясних порід корів ще в 70-х роках XX століття (Hunter & Jeffrey, 1975), виявлено, що 67 % усіх інфекцій спричинені стафілококами, а 20 % – стрептококами. *Corynebacterium bovis* вважається менш значущим патогеном (Newman et al., 1991; Timms, 1993). Досить специфічним мікроорганізмом є *Trueperella pyogenes* (раніше *Arcanobacterium pyogenes*), яка є основним патогеном, відповідальним за мастити в літню пору року (summer mastitis) (Hillerton, 2004; Scott et al., 2011; Ruegg et al., 2015). Цей збудник передається мухою *Hydrotaea irritans* (Radostitis et al., 2006; Balfour, 2021).

Варто також зазначити, що в одному з досліджень швейцарські дослідники (Vollenweider et al., 2032) у випадках маститу у м'ясної ВРХ відносно часто ізолювали палички *Pastereulla multocida*. Цей факт пояснюється тим, що в Швейцарії частота виявлення мікроорганізмів з родини Pasteurellaceae в носоглотці телят становить 58 % (Schönecker et al., 2020).

Діагностика маститу у м'ясних порід ВРХ

Діагностика запалення молочної залози у м'ясних порід врх є значно складнішою, ніж у молочних. Існує кілька причин такої ситуації:

По-перше: м'ясні корови не піддаються щоденному контакту та огляду з близька при доїнні (Larson, 2023). На відміну від молочних, м'ясних корів не доять, що ускладнює органолептичну оцінку молочної залози і молока.

По-друге: вим'я корів м'ясного напрямку є відносно маленькими, що додатково утруднює спостереження, а також стадо м'ясної худоби часто перебуває на пасовищі, поза межами людського зору.

По-третє: спроби проведення клінічного обстеження молочної залози часто ускладнені через неспокійний темперамент тварини. Іноді для цього потрібне приборкування тварини, що, однак, вимагає додаткового часу і витрат. Ці обставини призводять до того, що аналіз соматичних клітин у молоці (СМТ) проводиться рідше в м'ясних стадах.

По-четверте: більшість випадків маститу у м'ясному скотарстві мають субклінічний перебіг (Haggard et al., 1983; Mayer, 2002; Persson Waller et al., 2014). Тобто, шанси помітити набряк хворої частки (Larson, 2023), що вказував би на гострий мастит (Ruegg et al., 2015), відносно малі. Часто тільки після тривалого часу господар (або лікар) помічає, що одна (іноді більше) частка вимені зменшена.

По-п'яте: досить легко виявити випадок маститу, коли він має клінічний перебіг, особливо коли доходить до поширення захворювання на все стадо (Kirkbride, 1977; Smith Thomas, 2012; Ruegg et al., 2015). Набряк хворої частки є, можливо, єдиною достовірною клінічною ознакою хвороби у м'ясної худоби. Якщо запалення молочної залози набирає характеру літнього маститу (summer mastitis), в процес хвороби включається також дійка, яка збільшується і містить гній.

По-шосте: оскільки з м'ясними коровами не часто контактують і оглядають при доїнні персоналом, відповідним моментом для контролю здоров'я молочної залози (і виявлення випадків маститу) є певні моменти, під час яких стадо збирається в одному місці.

а) збір (вигін) тварин для вакцинації та/або дегельмінтизації,

б) збір (вигін) тварин для дослідження самок на тільність,

в) збір (вигін) тварин для відлучення телят від матері.

У деяких стадах саме під час відлучення телят перевіряють молочні залози матерів і приймаються заходи щодо лікування хворих самок (рис. 3).

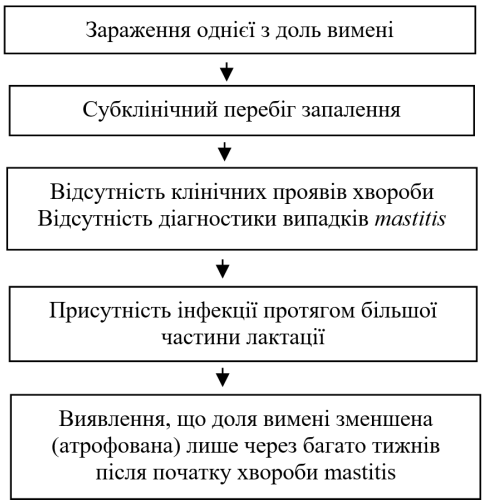


Рис. 3. Послідовність проявів маститу у м'ясних порід корів

Лікування маститу у м'ясних порід ВРХ

А. Терапія під час лактації

Слід чітко підкреслити, що багато випадків з субклінічним перебігом маститу взагалі не лікуються. Отже, терапія маститу у м'ясних корів під час лактації

стосується переважно випадків з клінічним перебігом, особливо при порушенні загального стану (Mayer, 2002; Radostitis et al., 2006; Ruegg et al., 2015).

Так само, як і у молочних корів, лікування маститу у м'ясних стадах передбачає переважно застосування антибіотиків внутрідійково чи парентерально, причому спосіб введення ліків не завжди залежить від клінічного стану та ступеня розвитку маститу. Існують певні характеристичні особливості терапії у м'ясних корів, які можна розділити на 4 пункти:

1. Місцеве лікування за допомогою готових (комерційних) тюбиків для внудійкового введення не настільки популярні, як у молочних корів. Це пояснюється тим, що темперамент м'ясних порід врх часто ускладнює доцільне введення ліків через молочний канал. Це може вимагати утримання хворої корови в закритті чи ізоляції, де її можна легше доглядати та обслуговувати. У деяких випадках може бути необхідним фармакологічне заспокоєння тварин (Kirkbride, 1977). Це в свою чергу призводить до того, що антибіотики для внутрішньодійкового введення зазвичай не є придатними для м'ясних корів з огляду на безпеку (Kirkbride, 1977).

2. Інша проблема полягає в тому, що лікарський засіб має бути введений до хворої частки після її попереднього звільнення від молока (Smith Thomas, 2012). Але м'ясні корови, які не звикли до доїння, не дуже охоче співпрацюють при спробах випорожнення молочної залози.

3. З практичної точки зору, найпростішим є парентеральне введення антибіотика, який потрапляє разом з кров'ю до молочної залози (Kirkbride, 1977; Scott et al., 2011; Smith Thomas, 2012). Часто спостерігається добра реакція на терапію, хоча в деяких частках, які лікували, ніколи не відбувається повного відновлення до виробництва молока (Larson, 2023).

4. У корів з важким перебігом маститу слід застосувати "агресивне" лікування, що полягає в прийомі антибіотиків, протизапальних засобів та рідин (Hillerton, 2004; Radostitis et al., 2006; Smith Thomas, 2012).

B. Лікування під час сухостою

У годуючих м'ясних корів період запуску починається від моменту (дня) відлучення теляти від матері. В цей період відлучений молодняк має масу тіла від 200 до 300 кг (Borsberry, 2004; Dejneka & Cieślak, 2014). У деяких стадах в цей час застосовується профілактичне призначення антибіотиків для елімінації існуючих інфекцій молочної залози (Dueñas et al., 2001; Lents et al., 2002). Внутрішньодійкове застосування антибіотиків під час запуску рідко застосовується у м'ясних стадах, на відміну від молочних корів, у яких це дуже популярно. Якщо антибіотик все ж застосовується, то предметом вибору є ін'єкційні препарати довготривалої дії. Проте існує інша серйозна проблема: відсутність економічного обгрунтування для рутинної антибіотикотерапії під час запуску у м'ясних стадах (Timms, 1993; Ruegg et al., 2015). До прикладу, у дослідженнях (Newman et al., 1991) хоч в період запуску багато інфекцій було еліміновано у корів, яким застосовували терапію порівняно з контрольною групою, все ж таки відсоток нових інфекцій протягом всього періоду запуску і на початку наступної лактації, на жаль, не відрізнявся між обома групами тварин. Вказані вище результати ймовірно є наслідком дуже тривалого періоду запуску (160 днів) у м'ясної врх, що у 2–3 рази довший від аналогічного періоду у молочних порід (Mayer, 2002). Раніше у м'ясних стадах запропоновано селективне застосування антибіотиків внутрішньодійково під час запуску на основі результатів дослідження CMT (California Mastitis Test) – тесту для виявлення прихованого маститу у корів. Але, на жаль, процедура не знайшла більшого застосування – через те, що у м'ясному скотарстві CMT не є точним прогностичним фактором інфекцій (Ruegg et al., 2015).

C. Лікування маститу у тільних первісток

У випадку виявлення маститу у тільної первістки, найкраще лікувати такий випадок приблизно за місяць до очікуваного приплоду, хоча точне визначення цього терміну може бути складним (Mayer, 2002).

Профілактика маститу у м'ясних порід ВРХ

Щодо профілактики, то не варто проводити аналогію з молочними породами корів. Наприклад, широко застосована у багатьох світових молочних стадах програма контролю маститу є фінансово невигідною для м'ясних корів – через те, що інфекції та запалення вимені у них на нижчому рівні порівняно з молочними коровами (Radostitis et al., 2006). Профілактичні заходи мають організаційний характер і можуть бути віднесені до однієї з 4 груп:

1. Відбір для розведення корів з правильною морфологією вимені, які не мають надто великої продукції молока (Frish, 1982; Smith Thomas, 2012). Також не слід використовувати для подальшого розведення корів з нефункціональними частками вимені, що є наслідком попереднього запалення (Persson Waller et al., 2014). Обмеження мають також стосуватися потенційного ремонтного молодняку, матері яких мали погані показники вимені та його часток.

2. Забезпечення гігієнічних умов навколишнього середовища, особливо під час отелу. Найкраще, якщо телиці народжують в тепліші пори року, коли ділянки вимені та соски легше підтримувати в чистоті (Smith Thomas, 2012). Однак це складно реалізувати, враховуючи поширеність зимово-весняних отелів – через бажання максимального використання пасовища.

3. Боротьба з мухами, які можуть передавати хвороботворні бактерії (Ruegg et al., 2015). Зазвичай це здійснюється за допомогою препаратів "pour on".

4. Профілактичне призначення антибіотиків. Ці питання були вже згадані раніше – при описі терапії під час запуску.

Висновки

Мастит у м'ясної великої рогатої худоби є менш поширеним, ніж у молочних порід, але становить серйозну проблему для здоров'я тварин і продуктивності стада. Основними факторами ризику є часте смоктання телятами, забруднене навколишнє середовище та особливості морфології вимені корів. Захворювання часто має субклінічний перебіг, що ускладнює його виявлення, а основними збудниками є бактерії родів Staphylococcus та Streptococcus. Для ліку-

вання використовують антибіотики, проте багато випадків залишаються недіагностованими та без терапії. Раннє виявлення та профілактичні заходи відіграють ключову роль у збереженні здоров'я корів і підвищенні життєздатності телят.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

Balfour, S. (2021). Summer Mastitis in Suckler Herds. URL: https://www.fas.scot/article/summer-mastitis-in-suckler-herds.

Borsberry, S. (2004). Herd Fertility Management. Beef Herds. W: Bovine Medicine. Diseases and Husbandry of Cattle, red. A.H. Andrews, R.W. Blowey, H. Boyd, R.G. Eddy. Blackwell, Oxford, 652–662. URL: https://www.agropustaka.id/wp-content/uploads/2020/04/agropustaka.id_buku_Bovine-Medicine-Diseases-and-Husbandry-of-Cattle.pdf.

Dejneka, G. J., & Cieślak, K. (2014). Wybrane uwagi na temat rozrodu bydła mięsnego – pytania i odpowiedzi. Magazyn Weterynaryjny – Choroby Bydla Monografia, 976–981.

Dueñas, M. I., Paape, M. J., Wettemann, R. P., & Douglass, L. W. (2001). Incidence of mastitis in beef cows after intramuscular administration of oxytetracycline. Journal of animal science, 79(8), 1996–2005. DOI: 10.2527/2001.7981996x.

Frish, J. E. (1982). The use teat-size measurements or calf weaning as aid to selection against teat defects in cattle. Animal Production, 35(1), 127–133. DOI: 10.1017/S0003356100000891.

Haggard, D. L., Farnsworth, R. J., & Springer, J. A. (1983). Subclinical mastitis of beef cows. Journal of the American Veterinary Medical Association, 182(6), 604–606. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6680592.

Halfman, B. (2014). Evaluate Your Beef Cow's Udder Health. 2014. WI Beef Information Center.

Hillerton, J. E. (2004). Summer Mastitis. W: Bovine Medicine. Diseases and Husbandry of Cattle, red. A. H. Andrews, R. W. Blowey, H. Boyd, R. G. Eddy. Blacwell Science Ltd., Oxford, 337–340.

Hunter, A. C., & Jeffrey, D. C. (1975). Subclinical mastitis in suckler cows. The Veterinary record, 96(20), 442–447. DOI: 10.1136/vr.96.20.442.

Kemsley, P., & Jennings, N. (2016). Beef Cattle Health and Husbandry for the NSW North Coast. Local Land Services. New South Wales, 5th ed. URL: https://www.lls.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0011/685388/DOC21-183357-NCLLS_NC_BCHH-2021_FA-E.pdf.

Kirkbride, C. A. (1977). Mastitis in beef cows. Journal of the American Veterinary Medical Association, 170(10 Pt 2), 1141–1142. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/873826.

Larson, B. (2023). Mastitis in Beef Cows: What You Need to Know.

Lents, C. A., Wettemann, R. P., Paape, M. J., Vizcarra, J. A., Looper, M. L., Buchanan, D. S., & Lusby, K. S. (2002). Efficacy of intramuscular treatment of beef cows with oxytetracycline to reduce mastitis and to increase calf growth. Journal of animal science, 80(6), 1405–1412. DOI: 10.2527/2002.8061405x.

Lewandrowski, N. M., & Hurnik, J. F. (1983). Nursing and cross-nursing behavior of beef cattle in confinement. Canadian Journal of Animal Science, 63(4), 849–853. DOI: 10.4141/cjas83-099.

Mayer, J. (2002). Mastitis. W: Angus Beef Bulletin, January 2002.

Newman, M. A., Wilson, L. L., Cash, E. H., Eberhart, R. J., & Drake, T. R. (1991). Mastitis in beef cows and its effects on calf weight gain. Journal of animal science, 69(11), 4259–4272. DOI: 10.2527/1991.69114259x.

Paape, M. J., Duenas, M. I., Wettemann, R. P., & Douglass, L. W. (2000). Effects of intramammary infection and parity on calf weaning weight and milk quality in beef cows. Journal of animal science, 78(10), 2508–2514. DOI: 10.2527/2000.78102508x.

Persson Waller, K., Persson, Y., Nyman, A. K., & Stengärde, L. (2014). Udder health in beef cows and its association with calf growth. Acta veterinaria Scandinavica, 56(1), 9. DOI: 10.1186/1751-0147-56-9.

Radostitis, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2006). Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses. 10th Edition. Saunders Elsevier, St. Louis.

Ruegg, P. L., Erskine, R. J., & Morin, D. E. (2015). Mammary Gland Health. W: Large Animal Internal Medicine, red. B. P. Smith, Elsevier Mosby St. Louis, 1015–1043.

Schönecker, L., Schnyder, P., Schüpbach-Regula, G., Meylan, M., & Overesch, G. (2020). Prevalence and antimicrobial resistance of opportunistic pathogens associated with bovine respiratory disease isolated from nasopharyngeal swabs of veal calves in Switzerland. Preventive veterinary medicine, 185, 105182. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2020.105182.

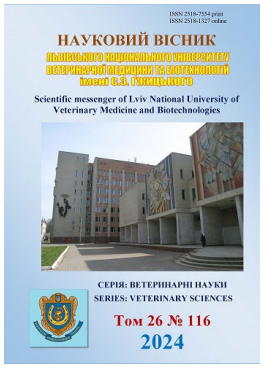
Scott, P. R., Penny, C. D., & Macrae, A. I. (2011). Cattle medicine. Manson Publishing Ltd, London.

Smith Thomas, H. (2012). Practical care for mastitis in beef cows, w: Progressive Cattleman. URL: https://www.agproud.com/articles/51645-practical-care-for-mastitis-in-beef-cows.

Timms, L. L. (1993). Dynamics and significance of mastitis in beef cows. The Bovine Proceedings, 26, 108.

Vollenweider, A., Corti, S., Hochreutener, M., Biner, B., Stephan, R., & Bleul, U. (2023). Mastitis pathogens and antibiotic resistance in beef cows in Switzerland. Mastitiserreger und Antibiotikaresistenz bei Mastkühen in der Schweiz. Schweizer Archiv fur Tierheilkunde, 165(1), 39–51. DOI: 10.17236/sat00381.

Watts, J. L., Pankey, J. W., Oliver, W. M., Nickerson, S. C., & Lazarus, A. W. (1986). Prevalence and effects of intramammary infection in beef cows. Journal of animal science, 62(1), 16–20. DOI: 10.2527/jas1986.62116x.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11643
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 639.512.2:636.085.55:577.118.4

Safety and quality indicators of Macrobrachium rosenbergii meat after supplementation with spirulina biomass enriched with iodine

L. V. Bondarenko[1]✉, B. V. Gutyj[2], S. S. Stepanov[3], A. A. Polishchuuk[4]

[1]*Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, Ukraine*
[2]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine*
[3]*M. G. Kholodny Institute of Botany of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[4]*Poltava State Agrarian University, Poltava, Ukraine*

Article info

Received 08.11.2024
Received in revised form 09.12.2024
Accepted 10.12.2024

Bila Tserkva National Agrarian University, Pl. Soborna 8/1, Bila Tserkva, Kyiv region, 09117, Ukraine.
Tel.: +38-097-649-30-96
E-mail: lvbondarenko@ukr.net

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.

M. G. Kholodny Institute of Botany of the National Academy of Sciences of Ukraine, Tereshchenkivska Str., 2, Kyiv, 01601, Ukraine.

Poltava State Agrarian University, Skovorody Str., 1/3, Poltava, 36006, Ukraine.

Bondarenko, L. V., Gutyj, B. V., Stepanov, S. S., & Polishchuuk, A. A. (2024). Mastitis in beef cattle. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 298–302. doi: 10.32718/nvlvet11643

Crustacean products play an important role in the nutrition of the population, providing the human body with high-quality protein rich in essential amino acids. One of the promising directions of aquaculture development is the enrichment of shrimp meat with iodine, which contributes to increasing its functional value. Iodine is an important trace element that affects the metabolism of proteins, carbohydrates, lipids and minerals, and also participates in the regulation of thermoregulation and tissue oxygenation. Insufficient iodine content in soil and water leads to its deficiency in the diet of humans and animals. Traditional methods of enriching feed with iodine (for example, the use of potassium iodide) have certain disadvantages, since the compound dissolves quickly in water and is not absorbed by the body of aquatic organisms. In this regard, the use of spirulina microalgae biomass is relevant, which accumulates iodine in organic and inorganic forms, and also contains amino acids, carboxylic acids, vitamins and trace elements. The aim of this study was to determine the effect of different doses of spirulina biomass enriched with iodine on the quality and safety of shrimp Macrobrachium rosenbergii meat. An experiment was conducted in industrial conditions, where shrimp were fed diets with different levels of spirulina: 1.0 %, 2.0 % and 3.0 %. The control group received a traditional diet of minced freshwater fish and nettle. At the end of the experiment, the content of heavy metals in shrimp meat was investigated and toxicological and biological assessment was carried out using the ciliate Tetrahymena piriformis. The results of the study showed that the addition of spirulina to shrimp diets contributes to a slight decrease in the content of lead and cadmium in meat. The mercury content remained stable, and the concentration of copper and zinc increased with increasing levels of spirulina in the diet. Toxicological and biological assessment using Tetrahymena piriformis did not reveal the presence of toxic substances in the meat of shrimp from the experimental groups. The number of ciliate cells in the medium containing homogenates of muscle tissue of the experimental shrimp was higher than in the control group, which indicates the high biological value of the resulting product. The use of iodine-enriched Spirulina biomass in feeding shrimp Macrobrachium rosenbergii allows not only to increase the content of this important trace element in meat, but also to improve its qualitative and biological characteristics. This opens up new opportunities for the production of functional food products that can contribute to the prevention of iodine deficiency diseases in humans.

Key words: *blue-green algae, iodine-enriched Spirulina biomass, shrimp meat, heavy metals, Tetrachimena piriformis.*

Показники безпечності та якості м’яса *Macrobrachium rosenbergii* за згодовування їй біомаси спіруліни збагаченої йодом

Л. В. Бондаренко[1]✉, Б. В. Гутий[2] , С. С. Степанов[3], А. А. Поліщук[4]

[1]*Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква, Україна*

[2]Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна
[3]Інститут ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України, м. Київ, Україна
[4]Полтавський державний аграрний університет, м. Полтава, Україна

Продукція ракоподібних відіграє важливу роль у харчуванні населення, забезпечуючи організм людини високоякісним білком, багатим на незамінні амінокислоти. Одним із перспективних напрямів розвитку аквакультури є збагачення м'яса креветки йодом, що сприяє підвищенню його функціональної цінності. Йод є важливим мікроелементом, який впливає на метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів і мінеральних речовин, а також бере участь у регуляції терморегуляції та оксигенації тканин. Недостатній вміст йоду у ґрунті та воді призводить до його дефіциту в раціоні людини і тварин. Традиційні методи збагачення кормів йодом (наприклад, використання калій йодиду) мають певні недоліки, оскільки сполука швидко розчиняється у воді та не засвоюється організмом гідробіонтів. У зв'язку з цим актуальним є застосування біомаси мікроводорості спіруліни, яка акумулює йод в органічній та неорганічній формі, а також містить амінокислоти, карбонові кислоти, вітаміни та мікроелементи. Метою цього дослідження було визначення впливу різних доз біомаси спіруліни, збагаченої йодом, на якість і безпечність м'яса креветки Macrobrachium rosenbergii. Було проведено експеримент у промислових умовах, де креветок годували раціонами з різним рівнем спіруліни: 1,0 %, 2,0 % і 3,0 %. Контрольна група отримувала традиційний раціон із фаршу прісноводної риби та кропиви. По завершенню експерименту досліджували вміст важких металів у м'ясі креветок та проводили токсиколого-біологічну оцінку за допомогою інфузорії Tetrahymena piriformis. Результати дослідження показали, що додавання спіруліни в раціони креветок сприяє незначному зниженню вмісту свинцю та кадмію в м'ясі. Вміст ртуті залишався стабільним, а концентрація міді та цинку збільшувалася із підвищенням рівня спіруліни в раціоні. Токсиколого-біологічна оцінка за допомогою Tetrahymena piriformis не виявила наявності токсичних речовин у м'ясі креветок із дослідних груп. Кількість клітин інфузорії у середовищі, що містило гомогенати м'язової тканини дослідних креветок, була вищою, ніж у контрольній групі, що свідчить про високу біологічну цінність отриманого продукту. Використання біомаси спіруліни, збагаченої йодом, у годівлі креветок Macrobrachium rosenbergii дозволяє не лише збільшити вміст цього важливого мікроелемента у м'ясі, а й покращити його якісні та біологічні характеристики. Це відкриває нові можливості для виробництва функціональних продуктів харчування, що можуть сприяти профілактиці йододефіцитних захворювань у людей.

Ключові слова: *синьо-зелена водорость, біомаса спіруліни збагачена Йодом, м'ясо креветки, важкі метали, Tetrachimena piriformis.*

Вступ

Для населення країни продукція ракоподібних дає змогу розширити склад раціонів за дієтичними та делікатесними харчовими продуктами. Збагатити їх білком багатим на незамінні амінокислоти. Білок ракоподібних є біологічно повноцінним, який компенсувати білками рослинного походження є складно (Kukhtyn et al., 2020; Kovtun & Merzlov, 2024).

Важливе значення у харчуванні людини набувають продути функціонального призначення. Одним із таких харчових продуктів може бути м'ясо креветки збагачене Йодом.

Йод має важливе значення у організмі людини і тварин, впливає на білковий, вуглеводневий ліпідний та мінеральний обмін. Приймає участь у терморегуляції організму, регулює поглинання Оксигену в тканинах. Йод приймає участь у підвищені активності гідролітичних ензимів (Vovkohon & Merzlov, 2013; Vovkohon & Merzlov, 2014).

Нестача Йоду у складі раціонів має негативний вплив на ріст, розвиток і здоров'я людини та тварин. Основною причиною цього є низький вміст елемента у грунті та воді (Vovkohon & Merzlov, 2013; Vovkohon & Merzlov, 2014). Традиційне використання добавок Йоду (калій йодид) у кормах для гідробіонтів має ряд недоліків. Сполука швидко розчиняється у воді і не потрапляє у організм ракоподібних і риби. Це у свою чергу буде призводити, до зменшення споживання Йоду гідробіонтами від норми, а відповідно і до зменшення маси тіла.

Біомаса спіруліни акумулює у своєму складі Йод у органічній і неорганічній формі. Хімічний склад біомаси синьо-зеленої водорості дозволяє балансувати раціони за амінокислотами, карбоновими кислотами, вітамінами, мікроелементами. Біомаса мікроводорості багата ліпідами, мікроелемнтами, вітамінами та іншими біологічно активними речовинами (Reed et al., 1985; Kartysh et al., 2000; Khan et al., 2005; Merzlova, 2015; Hryhorash & Merzlov, 2024).

Невивченими залишаються питання впливу різних доз біомаси спіруліни збагаченої Йодом у складі раціонів молодняку *Macrobrachium rosenbergii* на показники безпечності та якості м'яса креветки.

Мета дослідження

Тому метою роботи було встановлення впливу додавання різних доз біомаси синьо-зеленої водорості збагаченої Йодом на накопичення у м'ясі важких металів та її токсикоз-біологічну оцінку.

Матеріал і методи досліджень

Для досліджень застосовували біомасу синьо-зеленої водорості збагачену Йодом. Експерименти проведено із застосуванням стаціонарного устаткування в умовах ТОВ "Українська креветка Слєпньов" м. Узин Білоцерківського району. Об'єм води, температура повітря у приміщенні, система фільтрування і аерації у контрольній і дослідних групах були однаковими. Дослідження проводили на креветках із 45 до 120 добового віку.

До складу раціонів *Macrobrachium rosenbergii* у контрольній групі вводили фарш із прісноводної малоцінної риби (70,0 % за масою) та подрібненої біомаси кропиви свіжої (30,0 %). Із вищезгаданих інгредієнтів виготовляли кормосуміш за пів години до згодовування.

У складі раціону для молодняку *Macrobrachium rosenbergii* 1,0 % біомаси подрібненої кропиви замінняли на біомасу спіруліни збагачену Йодом. Раціон із

ІІ дослідної групи містив 2,0 % біомаси синьо-зеленої водорості. У ІІІ дослідній групі креветки споживали раціон із вмістом 3,0 % біомаси спіруліни збагаченої Йодом (табл. 1).

По завершенню експерименту із кожної групи було відібрано по 25 креветок у м'ясі яких визначали вміст важких металів (Кадмій, Плюмбум, Меркурій, Курпрум та Цинк) та наявність токсичних сполук за допомогою *Tetrachimena piriformis*.

М'ясо хвостів та клешнів креветки із кожної групи перед дослідженням вмісту металів подрібнювали та змішували. Вміст важких металів визначали за допомогою нормативно документу ДСТУ 7965:2015 (DSTU 7965:2015). Токсикологічно-біологічну оцінку м'яса креветки проводили за методикою П. В. Микитюка (Mykytiuk, 2004).

Таблиця 1
Схема експерименту

Група	Кількість креветок у групі, шт	Фактор, що досліджується
контрольна	250,0	Суміш фаршу із прісноводної малоцінної риби (70,0 % за масою) та подрібненої біомаси кропиви свіжої (30,0 %) – основний раціон (ОР)
І дослідна	250,0	ОР де 1,0 % біомаси кропиви замінено на біомасу спіруліни збагачену Йодом
ІІ дослідна	250,0	ОР де 2,0 % біомаси кропиви замінено на біомасу спіруліни збагачену Йодом
ІІІ дослідна	250,0	ОР де 3,0 % біомаси кропиви замінено на біомасу спіруліни збагачену Йодом

Результати

Досліджуючи вміст Плюмбуму у м'ясі креветки було встановлено, що у контрольній групі цей показник був на рівні 0,53 мг/кг. За згодовування молодняку *Macrobrachium rosenbergii* 1,0 % біомаси спіруліни збагаченої Йодом вміст металу-токсиканту знижується 5,6 % відносно контролю. Різниця не мала статистично значущого значення (табл. 2).

Виявлено зниження у межах похибки Плюмбуму у м'ясі креветки, якій згодовували раціони із вмістом 2,0 % біомаси спіруліни відносно показника у контролі. За вмістом цього металу різниця між показником у ІІІ дослідній і контрольній групі становила 3,7 %.

Таблиця 2
Вміст важких металів у м'ясі креветки, мг/кг

Група	Плюмбум	Кадмій	Меркурій	Купрум	Цинк
контрольна	0,53 ± 0,021	0,12 ± 0,009	0,011 ± 0,0014	7,0 ± 0,54	12,6 ± 0,85
І дослідна	0,50 ± 0,009	0,13 ± 0,007	0,012 ± 0,0010	7,5 ± 0,24	12,9 ± 0,75
ІІ дослідна	0,50 ± 0,007	0,11 ± 0,008	0,012 ± 0,0009	7,9 ± 0,33	13,1 ± 0,68
ІІІ дослідна	0,51 ± 0,010	0,10 ± 0,006	0,011 ± 0,0008	8,1 ± 0,29	13,3 ± 0,58

Не встановлено статистично значущого збільшення вмісту Кадмію у м'ясі молодняку *Macrobrachium rosenbergii* із І дослідної групи порівнюючи із вмістом металу у контролі. Різниця була в межах 8,3 %. За згодовування креветкам раціону із вмістом 2,0 % біомаси синьо-зеленої водорості вміст важкого металу у м'язовій тканині знижується на 8,3 % відносно показника у контрольній групі. За використання найбільшої дози біомаси спіруліни у складі раціонів (ІІІ дослідна група) виявлено тенденцію щодо зниження вмісту Кадмію у м'ясі *Macrobrachium rosenbergii* у межах тенденції відносно контролю.

Досліджуючи вміст Меркурію у м'ясі креветки не виявлено статистично значущого збільшення або зниження цього металу. Показник у м'ясі ракоподібних із І та ІІ дослідної групи був більшим у порівняні із контролем на 9,0 %. Різниця була в межах похибки. Вміст металу-токсиканту у м'ясі *Macrobrachium rosenbergii* із ІІІ дослідної групи був аналогічним показнику у контрольній групі.

Вивчаючи вміст Купруму у м'ясі креветки було встановлено, що у контролі цей показник був на рівні 7,0 мг/кг. За додавання до складу раціонів 1,0 % біомаси синьо-зеленої водорості збагаченої Йодом вміст металу у м'язовій тканині *Macrobrachium rosenbergii* збільшується на 7,1 % відносно контролю. Встановлено збільшення вмісту Купруму у м'ясі креветки із ІІ дослідної групи. Різниця із показником у контрольній групі була в межах 12,8 % і мала характер тенденції. Виявлено збільшення вмісту Купруму у м'ясі *Macrobrachium rosenbergii* із ІІІ дослідної групи. Різниця також мала характер тенденції.

Доведено, що із підвищенням вмісту біомаси синьо-зеленої водорості збагаченої Йодом у складі раціонів для молодняку *Macrobrachium rosenbergii* вміст Цинку у їх м'язовій тканині збільшується. За згодовування креветкам корму із вмістом 1,0 % біомаси спіруліни вміст Цинку у їх м'ясі збільшується на 2,3 % відносно контролю. Виявлено збільшення вмісту металу у м'язовій тканині ракоподібних із ІІ дослідної групи. Різниця із контролем не мала статистичної значущості. Найбільший вміст Цинку був у м'ясі *Macrobrachium rosenbergii,* яким згодовували раціони із вмістом 3,0 % біомаси спіруліни. Різниця із контролем становила 5,5 %.

Токсико-біологічну оцінку м'яса *Macrobrachium rosenbergii* проводили із застосуванням інфузорій *Tetrachimena piriformis* (трьохдобова культура), яка є чутлива до наявності токсичних сполук та хімічного складу продуктів. Культуру інфузорій культивували на поживному середовищі із вмістом гомогенату м'яса креветки.

Доведено, що поведінка *Tetrachimena piriformis* у середовищі із вмістом гомогенату м'язів креветки із I-III дослідної групи на 24 годину культивування не відрізнялась від етологічних показників інфузорії, яких вирощували у середовищі, із умістом м'язової тканини креветки з контрольної групи. Під час спостереження за клітинами висіяної культури було встановлено, що останні були округлої форми, постійно рухались, рух був поступальний, прямолінійний. Не було виявлено неправильних (манежних) рухів клітин *Tetrachmena piriformis.* Під мікроскопом не було зафіксовано мертвих клітин, постійно відмічався поділ клітин.

За підрахунку клітин *Tetrachimena piriformis,* які вирощували на середовищах із вмістом гомогенатів м'яса креветки із дослідних груп встановлено збільшення кількості інфузорій. В середовищах із вмістом гомогенату м'язів *Macrobrachium rosenbergii* із I, II та III дослідних груп кількість особин інфузорій зросла у 8,3–8,6 рази стосовно культури, яку вирощували в поживному середовищі із 0,56 % розчину морської солі (стерилізованої).

Таким чином, було доведено, що продовж першого етапу вирощування клітин інфузорій не було виявлено впливу токсичних сполук або речовин, які містяться у м'ясі креветки, яку вирощували використовуючи раціони із вмістом від 1,0 до 3,0 % біомаси синьо-зеленої водорості збагаченої Йодом.

Біологічна цінність м'яса креветки визначається за принципом – чим більше у поживному середовищі виготовленому на основі гомогенату із м'язової тканини продовж трьох діб культивування утвориться клітин інфузорії тим його біологічна цінність є вища. Тобто така м'язова тканина містить більший вміст амінокислот та інших біологічно-активних речовин.

Розрахунковим методом доведено, що кількість клітин інфузорій у середовищі, яке містило м'ясо із хвостів і клешень креветки із контрольної групи становила, відповідно, $10,4\times10^4$ та $10,8\times10^4$ штук (табл. 3).

Встановлено, що включення у середовище гомогенату м'язової тканини *Macrobrachium rosenbergii* із дослідних груп сприяло збільшенню чисельності клітин *Tetrachimena piriformis.*

Таблиця 3

Біологічна цінність м'яса *Macrobrachium* rosenbergii із врахуванням кількості утворених клітин інфузорії (M ± m, n = 4)

Група	Показник	Кількість клітин інфузорій в см^3 середовища, х 10^4, шт.	%
Контрольна	м'язи хвоста	10,4 ± 0,32	100,00
	м'язи клешні	10,8 ± 0,19	100,00
I дослідна	м'язи хвоста	10,5 ± 0,43	100,90
	м'язи клешні	10,7 ± 0,37	99,07
II дослідна	м'язи хвоста	11,0 ± 0,44	105,76
	м'язи клешні	11,1 ± 0,35	102,77
III дослідна	м'язи хвоста	11,2 ± 0,56	107,69
	м'язи клешні	11,1 ± 0,55	102,77

За культивування тетрахімени у середовищі, яке містило гомогенати із м'язової тканини креветки із I-ї дослідної групи кількість клітин *Tetrachimena piriformis* була більшою лише у варіанті де вносили м'язову тканину отриману із хвостів ракоподібних. Включення у поживне середовище м'яса креветки із II-ї дослідної групи приводить до зростання кількості клітин інфузорії, відповідно, на 5,76 та 2,77 % стосовно показника у контрольній групі. Кількість клітин *Tetrachimena piriformis* була більшою у поживному середовищі, яке містило м'ясо креветки, яка споживала раціони із вмістом 3,0 % біомаси спіруліни збагаченої Йодом, відповідно, на 7,69 та 2,77 % відносно показника у контролі.

Обговорення

Доведено, що за згодовування молодняку *Macrobrachium rosenbergii* раціонів, які містили від 1,0 до 3,0 % біомаси синьо-зеленої водорості збагаченої Йодом не призводить до статистично значущого збільшення або зменшення вмісту металів-токсикантів (Плюмбум, Кадмій, Меркурій) у їх м'язовій тканині. Що є ствердженням відсутності надлишкових концентрацій цих металів у біомасі спіруліни.

Вміст Плюмбуму, Кадмію та Меркурію у м'ясі креветки вирощеній на раціонах із вмістом біомаси спіруліни був меншим, відповідно, у 2,0; 20,0 та 27,2 рази відносно гранично допустимих рівнів. Поясненням такого явище є використання для вирощування біомаси спіруліни дистильованої води і хімічно чистих елементів, із яких було виготовлено поживне середовище Заррука (Merzlova, 2015).

Експериментально встановлено, що за згодовування креветці біомаси спіруліни виникає тенденція щодо підвищення вмісту Купруму та Цинку у її м'язовій тканині. Дане явище може обгрунтовуватись зростанням перетравності та засвоєння поживних речовин за оптимального споживання ракоподібними Йоду та інших біологічно активних речовин. Так як Йод у оптимальних дозах має позитивний вплив на мінера-

льний обмін у організмі біооб'єктів (Vovkohon & Merzlov, 2013; Vovkohon & Merzlov, 2014).

За 24 добового культивування *Tetrachimena piriformis* в поживному середовищі із вмістом гомогенату м'яса креветки не виявлено загибелі клітин їх не природніх форм та рухів, що є свідченням відсутності у м'язовій тканині ракоподібних токсичних речовин та сполук. Також доведено, що використання у складі раціонів креветки біомаси спіруліни збагаченої Йодом підвищує біологічну цінність її м'яса. Наші дослідження мають підтвердження у наукових даних отриманих авторами (Kovtun & Merzlov, 2023). Які стверджують, що м'ясо раків *Cherax quadricarinatus* вирощених на раціонах із підвищеним вмістом біологічно активних речовин не містило токсичних речовин і мало вищу біологічну цінність.

Таким чином, результати наших досліджень щодо впливу біомаси спіруліни збагачено Йодом на вміст важких металів та токсичних сполук у м'ясі креветки не відрізняються від даних інших науковців і є доповненням до них.

Висновки

Згодовування у складі раціонів *Macrobrachium rosenbergii* біомаси спіруліни збагаченої Йодом у кількості від 1,0 до 3,0 % не призводить до статистичного збільшення або зменшення в її м'ясі важких металів (Плюмбум, Кадмій, Меркурій, Купрум, Цинк).

За додавання до складу раціонів 3,0 % біомаси спіруліни збагаченої Йодом не виявлено утворення або накопичення токсичних сполук. У той же час біологічна цінність м'яса збільшується на 2,77–7,69 %.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

DSTU 7965:2015 Kormy dlia tvaryn, syrovyna dlia vyhotovlennia povnoratsionnykh sumishei, vydilennia tvaryn. Vyznachannia vmistu kadmiiu, kobaltu, molibdenu, nikeliu ta khromu metodom atomno-absorbtsiinoi spektrometrii z elektrotermichnoiu atomizatsiieiu. vid 22 chervnia 2015 r. № 61 z 2017-01-01 (in Ukrainian).

Hryhorash, Y. V., & Merzlov, S. V. (2024). Biomass increase of Spirulina platensis as a feed additive with different doses of sulfur in the nutrient environment. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural sciences, 26(101), 217–222. DOI: 10.32718/nvlvet-a10134.

Kartysh, A. P., Horban, Ye. M., & Chekman, I. S. (2000). Spirulina – likarskyi zasib shyrokoho spektra dii. Farmatsevtychnyi zhurnal, 2, 105–109 (in Ukrainian).

Khan, Z., Bhadouria, P., & Bisen, P. S. (2005). Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. Current pharmaceutical biotechnology, 6(5), 373–379. DOI: 10.2174/138920105774370607.

Kovtun, P. V., & Merzlov, S. V. (2023). Biolohichna tsinnist miazovoi tkanyny Sherax quadricarinatus za vykorystannia u yikh ratsioni biomasy vermykultury. Materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii. Bilotserkivskyi NAU. Suchasnyi rozvytok tekhnolohii tvarynnytstva. Innovatsiini pidkhody u kharchovykh tekhnolohiiakh. 26 zhovtnia 2023 r. m. Bila Tserkva, 15–17 (in Ukrainian).

Kovtun, P. V., & Merzlov, S. V. (2024). Masa tila Sherax Quadricarinatus ta pokaznyky vmistu HS-hrup u yikh pechintsi za vkliuchennia u ratsiony riznykh doz biomasy vermykultury. Naukovi dopovidi NUBiP Ukrainy, 1/107. DOI: 10.31548/dopovidi.1(107).2024.016 (in Ukrainian).

Kukhtyn, M., Salata, V., Berhilevych, O., Malimon, Z., Tsvihun, A., Gutyj, B., & Horiuk, Y. (2020). Evaluation of storage methods of beef by microbiological and chemical indicators. Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences, 14, 602–611. DOI: 10.5219/1381.

Merzlova, G. V. (2015). Obtaining Zink enriched Spirulina biomass and establishing its toxicity. Zbirnyk naukovykh prats Bilotserkivskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Bila Tserkva, 107–111.

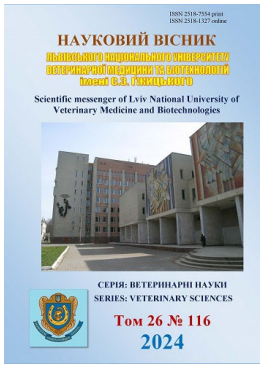
Merzlova, H. V. (2015). Reception biomass of spirulina enriched zine and establish its toxicity. Zbirnyk naukovykh prats Bilotserkivskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Bila Tserkva, 87–90.

Mykytiuk, P. V. (2004). Metodychni vkazivky shchodo vykorystannia infuzorii Tetrakhimena piriformis (mikrometod) dlia toksykoz-biolohichnoi otsinky silskohospodarskykh produktiv ta vody. Bila Tserkva (in Ukrainian).

Reed, R. H., Warr, S. R. C., Richardson, D. L., Moore, D. J., & Stewart, W. D. P. (1985). Bluegreen algae (cyanobacteria): prospects and perspectives. Plant Soil, 89, 97–106. DOI: 10.1007/BF02182236.

Vovkohon, A. H., & Merzlov, S. V. (2013). Zberezhennia Yodu adsorbovanoho na riznykh nosiiakh vprodovzh misiachnoho terminu zberihannia. Tekhnolohiia vyrobnytstva i pererobky produktsii tvarynnytstva. Zbirnyk naukovykh prats Bilotserkivskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu, 10(105), 83–85. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/tvppt_2013_10_26 (in Ukrainian).

Vovkohon, A. H., & Merzlov, S. V. (2014). Efektyvnist zastosuvannia zbahachenoi Yodom biomasy vermykultury u skladi kombikormiv dlia kurchat-broileriv. Naukovo-vyrobnychyi zhurnal "Suchasne ptakhivnytstvo", 7(140), 8–10. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sps_2014_7_4 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11644
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 303.094.7:619

Application of information technologies in veterinary medicine

M. L. Dyndyn✉

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 11.11.2024
Received in revised form 12.12.2024
Accepted 13.12.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-453-45-40
E-mail: dyndynmisha@ukr.net

Dyndyn, M. L. (2024). Application of information technologies in veterinary medicine. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 303–308. doi: 10.32718/nvlvet11644

The use of modern IT solutions contributes to improving the quality of veterinary services and provides new opportunities for research in the field of veterinary medicine. Particular attention should be paid to the impact of IT on process automation, big data processing, improving management efficiency and ensuring cybersecurity. Modern technologies such as artificial intelligence, cloud computing, blockchain and the Internet of Things are described, as well as their role in the digital transformation of society. The prospects for IT development and their impact on future technological changes are analyzed. Information technologies play an important role in veterinary medicine, contributing to increasing the efficiency of diagnostics, treatment and prevention of diseases in animals. The article examines the main areas of application of IT in veterinary medicine, in particular telemedicine, the use of artificial intelligence for image analysis and diagnostics, digital databases for patient registration and veterinary clinic management. The role of wearable devices and sensors in monitoring animal health is separately highlighted, as well as the prospects for the development of bioinformatics in the veterinary industry. Modern information technologies that influence the development of veterinary medicine are analyzed, and the prospects for their further implementation are also considered.

Key words: *information technology, veterinary medicine, telemedicine, artificial intelligence, animal monitoring, bioinformatics.*

Застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині

М. Л. Диндин✉

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Використання сучасних ІТ-рішень сприяє покращенню якості ветеринарних послуг і забезпечує нові можливості для досліджень у сфері ветеринарної медицини. Особливу увагу слід приділяти впливу ІТ на автоматизацію процесів, обробку великих даних, підвищення ефективності управління та забезпечення кібербезпеки. Описані сучасні технології, такі як штучний інтелект, хмарні обчислення, блокчейн і Інтернет речей, а також їх роль у цифровій трансформації суспільства. Проаналізовано перспективи розвитку ІТ та їхній вплив на майбутні технологічні зміни. Інформаційні технології відіграють важливу роль у ветеринарній медицині, сприяючи підвищенню ефективності діагностики, лікування та профілактики захворювань у тварин. У статті розглянуто основні напрями застосування ІТ у ветеринарії, зокрема телемедицину, використання штучного інтелекту для аналізу зображень і діагностики, цифрові бази даних для обліку пацієнтів та управління ветеринарними клініками. Окремо висвітлено роль носимих пристроїв і сенсорів у моніторингу здоров'я тварин, а також перспективи розвитку біоінформатики у ветеринарній галузі. Проаналізовано сучасні інформаційні технології, які впливають на розвиток ветеринарної медицини, а також розглянуто перспективи їх подальшого впровадження.

Ключові слова: *інформаційні технології, ветеринарна медицина, телемедицина, штучний інтелект, моніторинг тварин, біоінформатика.*

Вступ

Сучасний розвиток інформаційних технологій суттєво змінює різні галузі науки та медицини, і ветеринарна медицина не є винятком. Інтеграція ІТ-рішень у ветеринарну практику дозволяє покращити якість діагностики, лікування та профілактики захворювань тварин, а також оптимізувати управління ветеринарними установами (Stepanov, 2010; Zalevska, 2021; Behas et al., 2022; Saienko, 2022; Duggirala et al., 2025).

Одним із ключових напрямів застосування інформаційних технологій є телемедицина, яка забезпечує віддалене консультування та діагностику, що особливо важливо для віддалених регіонів (Stehnii et al., 2015; Diakov & Bondarenko, 2022; Shkolnikova, 2024; Rugji et al., 2024). Також активно впроваджуються системи штучного інтелекту для аналізу медичних зображень та прогнозування стану здоров'я тварин. Використання великих даних і біоінформатики сприяє дослідженню поширення інфекційних хвороб та розробці ефективних методів лікування (Samarets et al., 2013; Petrenko & Tkachenko, 2021; Yamin et al., 2023; Terekhov, 2024).

Діджиталізація ветеринарної медицини також включає застосування хмарних платформ для управління клініками, носіїв інформації для моніторингу стану тварин та систем автоматизованого збору та аналізу даних. Усі ці технології сприяють покращенню ветеринарного обслуговування, підвищенню ефективності роботи спеціалістів та зниженню ризиків для здоров'я тварин.

Мета дослідження

Метою даного дослідження є аналіз застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині, їхнього впливу на якість діагностики, лікування та профілактики захворювань у тварин. Дослідження спрямоване на вивчення основних напрямів впровадження ІТ-рішень, зокрема телемедицини, штучного інтелекту, хмарних технологій, зберігаючих пристроїв та біоінформатики. Також розглядаються перспективи розвитку цифрових технологій у ветеринарній практиці та їхній внесок у підвищення ефективності роботи ветеринарних спеціалістів і покращення стану здоров'я тварин.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні використано комплексний підхід до аналізу застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині. Основними матеріалами дослідження стали наукові публікації, аналітичні звіти, статистичні дані та практичні кейси впровадження ІТ-рішень у ветеринарній галузі.

Для досягнення поставленої мети застосовувалися такі методи:

- ✓ Аналіз літературних джерел – вивчення наукових статей, монографій та звітів, присвячених використанню інформаційних технологій у ветеринарній медицині.
- ✓ Порівняльний аналіз – оцінка ефективності різних ІТ-рішень, таких як телемедицина, штучний інтелект, великі дані та носимі пристрої для моніторингу здоров'я тварин.
- ✓ Статистичний аналіз – обробка та інтерпретація даних щодо впровадження цифрових технологій у ветеринарній практиці.
- ✓ Метод систематизації та узагальнення – визначення основних тенденцій та перспектив розвитку ІТ у ветеринарній медицині.
- ✓ Метод експертного оцінювання – аналіз думок спеціалістів щодо перспектив і викликів впровадження цифрових технологій у ветеринарну практику.

Застосування цих методів дозволило отримати цілісне уявлення про сучасний стан та перспективи використання інформаційних технологій у ветеринарній практиці. Зібрані та проаналізовані дані дозволяють зробити висновки щодо сучасного рівня застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині та їхнього потенційного розвитку в майбутньому.

Результати та їх обговорення

У ході дослідження встановлено, що інформаційні технології відіграють ключову роль у розвитку ветеринарної медицини, сприяючи покращенню діагностики, лікування та моніторингу здоров'я тварин. Аналіз літературних джерел і практичних кейсів показав, що основними напрямами впровадження ІТ у ветеринарії є телемедицина, штучний інтелект, носимі пристрої для моніторингу тварин, цифрові бази даних та біоінформатика.

Розвиток телемедичних платформ дозволяє ветеринарним лікарям надавати консультації дистанційно, що особливо актуально для віддалених регіонів. Дослідження показало, що використання відеоконсультацій та мобільних додатків покращує доступність ветеринарної допомоги, скорочує час діагностики та зменшує стрес у тварин, пов'язаний з транспортуванням. ШІ активно використовується у ветеринарній медицині для аналізу рентгенівських знімків, ультразвукових досліджень і діагностики хвороб за симптомами. Алгоритми глибокого навчання демонструють високу точність у виявленні патологій, що дозволяє лікарям швидше ухвалювати обґрунтовані рішення. Інтелектуальні сенсори та пристрої відстеження здоров'я тварин набувають популярності у ветеринарній практиці. Вони дозволяють у реальному часі відстежувати фізіологічні параметри, такі як температура тіла, частота серцевих скорочень та рівень активності, що сприяє ранньому виявленню захворювань. Автоматизовані системи управління ветеринарними клініками забезпечують ефективний облік пацієнтів, ведення історій хвороби та нагадування про вакцинації. Аналіз даних свідчить, що цифровізація ветеринарної документації значно покращує координацію роботи лікарів та підвищує якість послуг. Методи обробки великих даних дозволяють виявляти тенденції у розповсюдженні захворювань, розробляти ефективні стратегії профілактики та прогнозувати можливі епідеміологічні загрози. Дослідження показало, що

аналіз генетичних даних та застосування алгоритмів штучного інтелекту сприяють покращенню лікувальних підходів та персоналізації ветеринарної допомоги.

Отримані результати підтверджують, що впровадження інформаційних технологій у ветеринарну медицину значно підвищує ефективність діагностики, моніторингу та лікування тварин. Проте існують певні виклики, зокрема питання кібербезпеки, необхідність навчання фахівців роботі з ІТ-рішеннями та забезпечення доступу до сучасних технологій у всіх регіонах.

Таким чином, подальший розвиток ІТ у ветеринарній медицині має потенціал для покращення якості ветеринарних послуг, зниження витрат на лікування та оптимізації роботи ветеринарних клінік.

До основних напрямів застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині відносять:

1. Ветеринарні інформаційні системи (ВІС)

Ветеринарні інформаційні системи (ВІС) – це програмні комплекси, призначені для автоматизації роботи ветеринарних установ, контролю за станом здоров'я тварин, обліку ветеринарних препаратів, реєстрації діагнозів та лікування, а також ведення загальної статистики в галузі ветеринарної медицини.

ВІС можуть включати такі функції:

1. Облік тварин – ведення бази даних про домашніх, сільськогосподарських та диких тварин, їх власників, ветеринарні паспорти, вакцинації тощо.
2. Діагностика та лікування – фіксування результатів оглядів, діагностичних процедур, лікування, призначення медикаментів.
3. Моніторинг хвороб – аналіз та контроль поширення інфекційних захворювань серед тварин.
4. Ветеринарна звітність – автоматизоване формування звітів для державних органів, наприклад, щодо епізоотичної ситуації.
5. Електронні рецепти та контроль ліків – облік використання ветеринарних препаратів, контроль заборонених речовин.
6. Інтеграція з іншими системами – взаємодія з державними реєстрами, базами даних фермерських господарств, лабораторіями та ін.

Серед відомих ветеринарних інформаційних систем можна виділити:

- Єдиний державний реєстр ветеринарних документів (Україна) – державна система для реєстрації та контролю за ветеринарними сертифікатами.
- VetERP – система для автоматизації ветеринарних клінік і господарств.
- Vetmanager – програма для управління ветеринарною практикою.
- GlobalVetLink – міжнародна система ветеринарного документообігу.

Впровадження ВІС сприяє покращенню контролю за здоров'ям тварин, підвищенню ефективності роботи ветеринарних служб, зменшенню ризиків епідемій серед тварин і підвищенню рівня безпеки продукції тваринного походження.

ВІС у світі та в Україні розвиваються у напрямку цифровізації та інтеграції із сучасними технологіями. В умовах війни в Україні їхня роль стала ще більш важливою – як для безпеки, так і для відновлення країни.

2. Телемедицина у ветеринарії

Телемедицина у ветеринарії — це сучасний підхід до надання ветеринарних послуг, який дозволяє власникам тварин отримувати консультації дистанційно через відеозв'язок, телефон або онлайн-платформи. Вона стає дедалі популярнішою, особливо у віддалених районах, де доступ до ветеринарних клінік обмежений. Телемедичні сервіси також використовуються для дистанційного спостереження за станом хронічно хворих тварин.

Основні форми телемедицини у ветеринарії:

1. Відеоконсультації – ветеринари можуть оцінити стан тварини за допомогою відеозв'язку.
2. Онлайн-чат або телефонні консультації – для швидких порад щодо догляду, годівлі або незначних проблем.
3. Моніторинг хронічних хвороб – контроль за станом здоров'я тварини без необхідності частих візитів до клініки.
4. Дистанційна діагностика – попереднє визначення проблеми перед очним візитом.
5. Ветеринарні мобільні додатки – допомагають стежити за здоров'ям тварин і отримувати персоналізовані рекомендації.

Застосування телемедицини надає наступні переваги:

- ✓ Швидкий доступ до консультацій;
- ✓ Зменшення стресу для тварини через відсутність транспортування;
- ✓ Доступність у сільській місцевості;
- ✓ Менше витрат на транспорт і очікування у клініці;
- ✓ Зручність для зайнятих власників.

3. Діагностика за допомогою штучного інтелекту (ШІ)

Штучний інтелект уже активно використовується у медицині та ветеринарії, допомагаючи лікарям і ветеринарам швидше та точніше виявляти захворювання. Він аналізує великі обсяги даних, розпізнає закономірності та пропонує рекомендації.

ШІ все частіше застосовується для аналізу ветеринарних зображень (рентген, УЗД, МРТ). Спеціалізовані алгоритми можуть:

- автоматично розпізнавати патології на знімках;
- оцінювати стан внутрішніх органів;
- прискорювати процес встановлення діагнозу.

В діагностиці використовують наступний ШІ:

1. Аналіз медичних зображень (рентген, МРТ, КТ, УЗД) – ШІ може виявляти патології (пухлини, переломи, захворювання легень тощо) з точністю, що часто перевищує людську.
2. Розпізнавання симптомів і попередній діагноз - медичні чат-боти або додатки аналізують симптоми та пропонують можливі діагнози, надаючи лікарям первинну інформацію.
3. Аналіз лабораторних тестів - ШІ допомагає розшифровувати аналізи крові, сечі та інших

біологічних матеріалів, виявляючи приховані відхилення.

4. Моніторинг хронічних захворювань - розумні пристрої (годинники, імпланти) використовують ШІ для відстеження артеріального тиску, рівня цукру в крові, серцевого ритму тощо.

5. Персоналізована медицина - на основі генетичних даних ШІ прогнозує ризик розвитку захворювань і допомагає створювати індивідуальні плани лікування.

Використання ШІ у діагностиці дозволяє отримати такі переваги:

- ✓ Висока швидкість обробки даних;
- ✓ Менше людських помилок;
- ✓ Доступність у віддалених районах;
- ✓ Виявлення хвороб на ранніх стадіях.

ШІ вже сьогодні допомагає лікарям та ветеринарам у діагностиці, проте залишається лише інструментом, що працює у зв'язці з людиною. Його майбутнє — у поєднанні з класичними методами медицини для покращення якості діагностики та лікування.

4. Інтернет речей (IoT) у моніторингу здоров'я тварин

Інтернет речей (Internet of Things, IoT) відкриває нові можливості у ветеринарії та тваринництві, дозволяючи відстежувати здоров'я тварин у реальному часі. Це особливо корисно для власників домашніх улюбленців, фермерів та ветеринарів, адже дає змогу вчасно виявляти хвороби, контролювати фізичну активність та навіть покращувати продуктивність сільськогосподарських тварин.

Розумні пристрої, такі як фітнес-трекери для домашніх тварин (FitBark, Whistle), нашийники з GPS та сенсорами, допомагають контролювати активність, пульс, температуру тварини. У сільському господарстві IoT-технології використовуються для моніторингу стану великої рогатої худоби, оптимізації годівлі та прогнозування хвороб. IoT-системи складаються з: сенсорів (носимих пристроїв, чипів, браслетів) хмарних платформ (які обробляють дані) алгоритмів аналізу (зокрема ШІ, який прогнозує проблеми). Завдяки безперервному збору даних ветеринари та власники можуть стежити за станом тварин і вчасно реагувати на загрози.

Приклади використання IoT у моніторингу тварин:

1. Моніторинг здоров'я та активності домашніх тварин - розумні ошийники (Fi, Whistle, FitBark) відстежують активність, пульс, температуру та місцеперебування улюбленця. Якщо тварина стає менш активною або її показники виходять за норму, власник отримує сповіщення.

2. Системи для контролю за худобою – IoT-технології на фермах дозволяють контролювати стан корів, свиней, коней. Наприклад: біосенсори, які визначають температуру, частоту серцебиття та рівень стресу, системи розпізнавання поведінки, що виявляють ознаки хвороб, автоматизовані годівниці, які оптимізують раціон залежно від потреб тварини.

3. GPS-моніторинг для пошуку тварин - власники можуть відстежувати місцеперебування улюбленця через мобільні додатки, що особливо корисно для собак та котів, які гуляють на вулиці.

4. Моніторинг репродуктивного здоров'я – фермери використовують сенсори для визначення ідеального часу для парування або виявлення проблем у вагітності тварин.

5. Розумні ферми – IoT-системи керують мікрокліматом у приміщеннях для тварин, регулюючи вологість, температуру та освітлення для підвищення комфорту та продуктивності.

Використання IoT у ветеринарії дає наступні переваги:

- ✓ Раннє виявлення хвороб – зменшує витрати на лікування;
- ✓ Цілодобовий моніторинг без постійної присутності людини;
- ✓ Зниження ризику втрати тварин (GPS-трекери);
- ✓ Автоматизація догляду – точне дозування їжі, води, ліків;
- ✓ Покращення продуктивності тварин у сільському господарстві.

Інтернет речей у ветеринарії – це не просто тренд, а ефективний інструмент для збереження здоров'я тварин. Від фітнес-трекерів для собак до розумних систем на фермах – ці технології вже змінюють підхід до догляду за тваринами та роблять ветеринарну медицину більш точною та доступною.

5. 3D-друк у ветеринарії

3D-друк все активніше застосовується у ветеринарії, відкриваючи нові можливості в лікуванні та догляді за тваринами. Завдяки цій технології ветеринари можуть створювати індивідуальні імпланти, протези, хірургічні моделі та навіть біодрук тканин.

Технологія 3D-друку відкриває нові можливості у виготовленні:

- протезів та ортопедичних імплантатів,
- хірургічних моделей для підготовки до складних операцій,
- спеціальних пристроїв для реабілітації тварин.

У ветеринарії 3D-друк використовують:

1. Протези та ортопедичні пристрої - 3D-друк дозволяє виготовляти легкі, зручні та персоналізовані протези для тварин, які втратили лапу чи дзьоб (наприклад, собаки, кішки, птахи, черепахи).

2. Індивідуальні імпланти та хірургічні інструменти – за допомогою 3D-друку створюються кісткові імпланти, пластини та шини, що ідеально підходять до анатомії конкретної тварини.

3. Хірургічні моделі для навчання та планування операцій - ветеринари можуть друкувати точні 3D-копії кісток і органів тварини на основі рентгенівських знімків або КТ. Це допомагає лікарям краще готуватися до складних операцій.

4. Біодрук тканин та регенеративна медицина - біопринтери можуть використовувати живі клітини для друку штучної шкіри, хрящів або навіть органів.

5. Виготовлення ветеринарних пристроїв та засобів реабілітації - надруковані екзоскелети, візки для паралізованих тварин, ортопедичні пристрої – все це дає шанс на нормальне життя улюбленцям із вадами.

Переваги 3D-друку у ветеринарії:

✓ Індивідуальний підхід – імпланти та протези виготовляються під конкретну тварину;

✓ Швидкість виробництва – створення за кілька днів, а не тижнів;

✓ Зниження вартості – дешевше, ніж традиційні методи;

✓ Зменшення травматичності операцій – точне планування втручань;

✓ Допомога тваринам з обмеженими можливостями.

3D-друк у ветеринарії – це справжній прорив, який уже сьогодні рятує життя та покращує якість існування тварин. Від надрукованих лап і дзьобів до біотканин майбутнього – ця технологія відкриває величезні можливості для ветеринарної медицини.

6. Генетичні дослідження та біоінформатика.

Генетика та біоінформатика відіграють важливу роль у ветеринарній медицині, допомагаючи в діагностиці спадкових хвороб, покращенні порід, вивченні геному тварин та боротьбі з інфекційними захворюваннями. Розвиток біоінформатики дозволяє швидше аналізувати генетичні дані тварин, прогнозувати спадкові захворювання та вдосконалювати програми селекції у тваринництві. Ветеринари використовують генетичні тести для виявлення мутацій, що можуть викликати спадкові хвороби у собак, котів, коней та інших тварин (дисплазія кульшового суглоба у лабрадорів, гіпертрофічна кардіоміопатія у мейн-кунів, полікістоз нирок у перських котів та інш.). Генетичний тест для визначення породи (ДНК-тест) допомагає власникам дізнатися точне походження їхнього улюбленця, визначити можливі ризики для здоров'я та підібрати оптимальний догляд. У сільському господарстві генетичні дослідження використовуються для покращення продуктивності тварин – збільшення надоїв молока, стійкості до хвороб, якості м'яса. Дослідження у сфері клонування та генної інженерії дозволяють створювати генетично модифікованих тварин із покращеними характеристиками. Вивчення ДНК та РНК вірусів допомагає створювати вакцини та нові методи лікування небезпечних хвороб, таких як сказ, африканська чума свиней чи коронавірус у тварин.

Біоінформатика – це наука, яка об'єднує генетику, математику та ІТ для аналізу біологічних даних. Основні застосування включають: аналіз геномів тварин для визначення мутацій, вивчення структури вірусів і бактерій для розробки ліків, моделювання білкових молекул для ветеринарної фармакології, розробка алгоритмів для прогнозування спадкових хвороб. Біоінформатика дозволяє швидко обробляти величезні обсяги генетичних даних, що робить її незамінною у сучасній ветеринарії.

Переваги генетичних досліджень у ветеринарії:

✓ Раннє виявлення спадкових хвороб;

✓ Покращення якості життя тварин;

✓ Збільшення продуктивності у сільському господарстві;

✓ Розробка ефективних вакцин і ліків;

✓ Контроль за генно-модифікованими організмами.

Генетика та біоінформатика – це майбутнє ветеринарної медицини. Вони допомагають діагностувати хвороби, покращувати здоров'я тварин та навіть боротися з небезпечними вірусами.

Висновки

Застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині значно підвищує якість медичних послуг, прискорює діагностику та покращує добробут тварин. З розвитком цифрових технологій роль ІТ у ветеринарії буде лише зростати, відкриваючи нові можливості для лікарів та власників тварин. Інформаційні технології значно змінюють ветеринарну медицину, роблячи її більш точною, ефективною та доступною. Використання цифрових інструментів допомагає ветеринарам приймати обґрунтовані рішення, покращує якість обслуговування пацієнтів і сприяє розвитку галузі в цілому. Подальший розвиток ІТ у ветеринарії дозволить ще більше автоматизувати процеси та підвищити рівень догляду за тваринами.

Відомості про конфлікт інтересів

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів в даній роботі.

References

Behas, V. L., Halatiuk, O. Ye., Romanyshyna, T. O., & Lakhman, A. R. (2022). Orhanizatsiia veterynarnoi spravy : navch. posibnyk. Zhytomyr: "Ievro-Volyn". URL: http://ir.polissiauniver.edu.ua/bitstream/123456789/13058/5/OVS_2022_132.pdf (in Ukrainian).

Diakov, V. M., & Bondarenko, S. A. (2022). Zastosuvannia informatsiinykh tekhnolohii u veterynarnii medytsyni. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 5, 45–49 (in Ukrainian).

Duggirala, H. J., Johnson, J. L., Tadesse, D. A., Hsu, C. H., Norris, A. L., Faust, J., Walter-Grimm, L., & Colonius, T. (2025). Artificial intelligence and machine learning in veterinary medicine: a regulatory perspective on current initiatives and future prospects. American journal of veterinary research, 1–6. Advance online publication. DOI: 10.2460/ajvr.24.09.0285.

Kindrat, O. V. (2016). Suchasni informatsiini tekhnolohii – naiperspektyvnisha investytsiia u rozvytok pidpryiemstva. Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S. Z. Gzhytskoho. Seriia : Ekonomichni nauky, 18(2), 72–74. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/smlnues_2016_18_2_15 (in Ukrainian).

Mauldin Pereira, M., Artemiou, E., McGonigle, D., Conan, A., Sithole, F., & Yvorchuk-St Jean, K. (2018). Using the Virtual World of Second Life in Veterinary Medicine: Student and Faculty Perceptions. Journal of veterinary medical education, 45(2), 148–155. DOI: 10.3138/jvme.1115-184r4.

Petrenko, I. V., & Tkachenko, L. M. (2021). Aktualni aspekty rozvytku telemedytsyny u veterynarii Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny, 56(2), 78–83 (in Ukrainian).

Rugji, J., Erol, Z., Taşçı, F., Musa, L., Hamadani, A., Gündemir, M. G., Karalliu, E., & Siddiqui, S. A. (2024). Utilization of AI - reshaping the future of food safety, agriculture and food security - a critical review. Critical reviews in food science and nutrition, 1–45. Advance online publication. DOI: 10.1080/10408398.2024.2430749.

Saienko, M. S. (2022). Vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u medytsyni ta haluzi okhorony zdorovia. Materialy II naukovo-praktychnoi internet-konferentsii «Rozvytok pryrodnychykh nauk yak osnova novitnikh dosiahnen u medytsyni», m. Chernivtsi, 22 chervnia 2022 r. Chernivtsi, 266–270. URL: https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/18869 (in Ukrainian).

Samarets, N. M., Kharchenko, Ye. M., & Chorna, N. O. (2013). Vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u statystychnomu analizi danykh dlia ahrarnykh pidpryiemstv. Ahrosvit, 20, 14–20. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/agrosvit_2013_20_4 (in Ukrainian).

Shkolnikova, V. V. (2024). Vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u suchasnii teoretychnii medytsyni. Informatsiini tekhnolohii i systemy v dokumentoznavchii sferi, 53–55. URL: https://jitas.donnu.edu.ua/article/view/15438 (in Ukrainian).

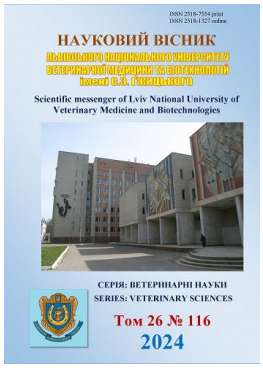
Stehnii, B. T., Herilovych, A. P., Unkovska, O. M., Shvydchenko, A. M., Vovk, D. V., Steshenko, L. M. Lohvynenko, M. Iu., & Dzhybo, Yu. H. (2015). Metody informatsiino-analitychnoho zabezpechennia transferu ta provaidynhu innovatsii u haluzi veterynarnoi medytsyny. Veterynarna medytsyna, 101, 236–237. URL: https://jvm.kharkov.ua/sbornik/101/11_69.pdf (in Ukrainian).

Stepanov, V. Yu. (2010). Informatsiini tekhnolohii yak zasib zabezpechennia komunikatsii u derzhavnomu upravlinni. Visnyk Kharkivskoi derzhavnoi akademii kultury, 31, 88–97. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/hak_2010_31_12 (in Ukrainian).

Terekhov, S. S. (2024). Metodolohiia intehratsii blokchein-tekhnolohii dlia pidvyshchennia prozorosti tranzaktsii u medychnykh informatsiinykh systemakh. Ukrainian Journal of Computing Innovations, 2. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujci_2024_2_3 (in Ukrainian).

Yamin, D., Uskoković, V., Wakil, A. M., Goni, M. D., Shamsuddin, S. H., Mustafa, F. H., Alfouzan, W. A., Alissa, M., Alshengeti, A., Almaghrabi, R. H., Fares, M. A. A., Garout, M., Al Kaabi, N. A., Alshehri, A. A., Ali, H. M., Rabaan, A. A., Aldubisi, F. A., Yean, C. Y., & Yusof, N. Y. (2023). Current and Future Technologies for the Detection of Antibiotic-Resistant Bacteria. Diagnostics (Basel, Switzerland), 13(20), 3246. DOI: 10.3390/diagnostics13203246.

Zalevska, A. (2021). Aktualni mozhlyvosti vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u pryvatnii veterynarnii praktytsi. Informatsiini tekhnolohii v ahrobiznesi ta ahrarnii osviti: tezy dop. IKh Vseukr. nauk.-prakt.konf. (Dnipro, 21-23 kvit. 2021 r.). DDAEU, NNIE, F-t obliku i finansiv, Kaf. inform. system i tekhnolohii. Dnipro: DDAEU, 42. URL: https://dspace.dsau.dp.ua/handle/123456789/5310 (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11645
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:615.918:636.5

Morphological and biochemical blood composition of broiler chickens under T-2 toxicosis

A. V. Slynko✉, V. D. Ishchenko

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Article info

Received 11.11.2024
Received in revised form 12.12.2024
Accepted 13.12.2024

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Potekhina Str.16, Kyiv, 03027, Ukraine.
Tel.: +38-068-533-18-94
E-mail: andriislynko@gmail.com

Slynko, A. V., & Ishchenko, V. D. (2024). Morphological and biochemical blood composition of broiler chickens under T-2 toxicosis. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 309–315. doi: 10.32718/nvlvet11645

One of the most prevalent and hazardous mycotoxins for animals and poultry is the trichothecene T-2 toxin, which exhibits high toxicity and resistance to physical and chemical factors, leading to decreased productivity and immune response. Its impact on the organism at minimal and subtoxic doses remains insufficiently studied. In this experiment, chronic T-2 toxicosis was induced by adding a culture medium, on which a Fusarium fungus producing T-2 toxin was grown, to the feed for fattening poultry, starting from the 15th day of broiler rearing. The degree of toxin influence on the broiler chicken organism was assessed based on the results of morphological and biochemical blood parameters studies at 15, 28, 35, and 42 days of broiler rearing. It was demonstrated that the feeding of T-2 toxin to broiler chickens with feed at a level of 200 μg/kg, which is 2 times the maximum permissible level (MPL), causes changes in the morphological composition of the blood and biochemical parameters of the blood plasma in the chickens. A decrease in blood haemoglobin content by 7.46 % was established on the 28th day of the birds' life, with low values persisting until the end of the experiment. Concurrently, an increase in the total blood cell count by 17.32 % was observed due to an increase in the number of erythrocytes on the 28th day, as well as an increase in the number of leukocytes with an elevation in the blood content of heterophils. In the blood plasma of chickens under the influence of T-2 toxin, a gradual increase in total protein concentration was established, exceeding control values by 14.21 % by the 42nd day, with a simultaneous increase in albumin and globulin levels by 14.56 % and 13.96 %, respectively. Cholesterol and creatinine levels, as well as mineral metabolism parameters in the blood plasma of chickens, did not undergo significant changes. The activity of gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase did not show pronounced changes. In contrast, the activity of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) sharply decreased on the 35th day of the birds' life, by 60.71% and 18.36 %, respectively, compared to the control group. By the 42nd day, the level of AST increased by 22.44 % against the background of a tendency towards a low level of ALT activity, which may indicate a disruption of synthetic processes against the background of hypoxia under the influence of T-2 toxin on the broiler chicken organism.

Key words: *toxicity, mycotoxin, chickens, blood, morphological parameters, biochemical parameters, blood cells, metabolites, enzyme activity.*

Морфологічний та біохімічний склад крові курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу

А. В. Слинько✉, В. Д. Іщенко

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

Одним із найбільш поширених та небезпечних для тварин і птиці є мікотоксин трихотеценового ряду Т-2 токсин, який володіє високим ступенем токсичності та стійкістю до фізичних і хімічних чинників, знижує продуктивність та рівень імунітету. Досі недостатньо вивчений його вплив на організм у мінімальних і субтоксичних дозах. У експерименті було відтворено хронічний Т-2

токсикоз шляхом додавання до комбікорму для відгодівлі птиці, починаючи з 15 доби вирощування бройлерів, культурального середовища, на якому було вирощено гриб роду Fusarium, що продукував Т-2 токсин. Ступінь впливу токсину на організм курчат-бройлерів оцінювали за результатами досліджень морфологічних та біохімічних показників крові на 15, 28, 35 і 42 доби вирощування курчат-бройлерів. Показано, що Т-2 токсин за його згодовування курчатам-бройлерам із кормом у кількості 200 мкг/кг, що у 2 рази перевищує МДР, викликає зміни морфологічного складу крові та біохімічних показників плазми крові курчат. Встановлено зниження вмісту гемоглобіну крові на 7,46 % на 28 добу життя птиці і низькі його значення до кінця експерименту. Водночас відмічали збільшення суми клітин крові на 17,32 % за рахунок збільшенням кількості еритроцитів на 28 добу, а також збільшення кількості лейкоцитів із підвищенням у крові вмісту гетерофілів. В плазмі крові курчат за дії Т-2 токсину встановлено поступове збільшення концентрації загального білка до перевищення показників контролю на 14,21 % на 42 добу з одночасним підвищенням рівнів альбумінів і глобулінів на 14,56 та 13,96 % відповідно. Рівні холестеролу і креатиніну, а також показники мінерального обміну в плазмі крові курчат не зазнавали істотних змін. Активність гамаглутамілтранспептидази і лужної форфатази не зазнавала виражених змін, водночас активність аланінової та аспаргінової трансаміназ на 35 добу життя птиці різко знижувалась – на 60,71 та 18,36 % відповідно порівняно із контрольною групою, а на 42 добу рівень АсАТ зростав на 22,44 % на фоні тенденції до низького рівня активності АлАТ, що може свідчити про порушення синтетичних процесів на фоні гіпоксії за дії Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів.

Ключові слова: *токсичність, мікотоксин, курчата, кров, морфологічні показники, біохімічні показники, клітини крові, метаболіти, активність ферментів*

Вступ

За останні роки значно зросли обсяги виробництва м'яса птиці, доля якого становить 37 % усього м'яса, виробленого в світі з домінуванням серед продукції птахівництва м'яса курки (89 %). Обсяг виробленого курячого м'яса в 2017 році оцінювався в 122 мільйони тон, а до 2028 року очікується, що цей обсяг зросте ще на 40 мільйонів тон (Costantini et al., 2021). Одночасно зі зростанням попиту на продукцію птахівництва, що потребує застосування різноманітних кормових добавок для збереження поголів'я і стимуляції продуктивності птиці, виробники стикаються з низкою проблем, серед яких значне місце посідає забруднення кормів токсинами, що продукуються грибами (Poberezhets et al., 2023). Щорічно мікотоксини вражають до 60 % або більше посівів у всьому світі і призводять до значних економічних втрат (Raj et al., 2022). Присутність мікотоксинів в кормах негативно впливає на здоров'я і продуктивність свійської птиці (Magnoli et al., 2019), а також становить ризики для споживачів, через можливе потрапляння мікотоксинів по харчовим ланцюгам в їжу людини.

Мікотоксини, які продукуються грибами родів *Aspergillus, Fusarium* та *Penicillium*, становлять загрозу для здоров`я свійської птиці через пошкодження внутрішніх органів, порушення імунної системи, антиоксидантної системи, параметрів крові і призводять до зниження продуктивності і підвищеної смертності особин в стаді, а також до канцерогенних і тератогенних ефектів (Patil et al., 2014; Brezvyn et al., 2021).

На сьогоднішній день в господарствах в яких вирощується сільськогосподарська птиця часто виявляється Т-2 токсин – немакроциклічний трихотецен типу А. Це надзвичайно стабільна молекула, яка переважно забруднює корм під час зберігання, виявляючи високу стійкість до впливу тепла та УФ-випромінювання, не розкладається під час звичайних процесів виробництва продуктів харчування та кормів або навіть після автоклавування; приблизно від 30 до 40 хвилин при температурі близько 200 °C потрібно для інактивації токсину (Chen et al., 2019).

Генотоксичні ефекти Т-2 токсину були описані в еритроцитах і лейкоцитах курчат-бройлерів (Szabó et al., 2019), а також виявлена його загальна цитотоксичність (Wu et al., 2014). Токсин порушує синтез ДНК, РНК і білка, діючи переважно на рибосомальному рівні. Трихотецени пригнічують синтез білка шляхом зв'язування з ферментом пептидилтрансферазою. На відміну від DON і триходерміну – двох інших трихотеценових мікотоксинів, які впливають на припинення та формування ланцюга синтезу білка – Т-2 токсин інгібує етап ініціації (Li & Pestka, 2008).

Найпоширенішими симптомами ефектів Т-2 токсину у свійської птиці є зниження споживання корму та швидкості росту, порушення імунної функції, неврологічні та репродуктивні розлади, депігментація шкіри ніг, погіршення якості пір'я та ураження слизових оболонок травної системи (Sokolovic et al., 2008).

Мета дослідження

Метою дослідження була оцінка в експериментальних умовах дії Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів за його впливом на морфологічні та біохімічні показники крові. Для цього слід було вирішити наступні завдання: відтворити експериментальний Т-2 токсикоз у курчат-бройлерів; провести дослідження крові курчат-бройлерів за дії Т-2 токсину на різних етапах вирощування.

Матеріал і методи досліджень

Експериментальну частину досліджень проводили на базі навчально-наукової лабораторії клінічних досліджень лікарських препаратів кафедри фізіології хребетних і фармакології НУБіП України на поголів'ї курчат-бройлерів (*Gallus gallus* L.) кросу КОББ-500 (ТОВ "Морозівська птахофабрика"). До 13-денного віку курчат утримували у брудері БР-3 (ТОВ ІНКІ, Україна) з автоматичним підігрівом. Після 15 доби і до завершення експерименту курчат утримували в універсальних клітках для курей ІНКІ КР-108. Було сформовано 2 дослідні групи по 30 голів. Курчата 1 групи слугували контролем. Їх вирощували за класичною схемою, що включала в себе годівлю стандартним збалансованими комбікормом (ТОВ "КреМікс", Україна) відповідно до вікових потреб та застосування відповідних лікарських препаратів і вітамінно-мінеральних комплексів. Курчат дослідної

груп вирощували за такою ж схемою, що і групу контролю, але в ході досліду було відтворено Т-2 токсикоз шляхом додавання до комбікорму, починаючи із 15 доби вирощування, рідкого культурального середовища Чапека, на якому було вирощено виділені із зерна гриби роду *Fusarium*. Середовище розпилювали на комбікорм із пульверизатора типу «Росинка» з наступним висушуванням і визначенням вмісту мікотоксинів у приготованому до годівлі комбікорму. За результатами мікотоксикологічних досліджень було встановлено, що кінцевий вміст Т-2 токсину у комбікормі становив 200 мкг/кг. Птиці усіх груп проводи планові вакцинації від ньюкаслської хвороби та хвороби Гамборо. Доступ курчат бройлерів до води був вільним.

Матеріалом для досліджень була кров, взята у курчат-бройлерів, по 5 курчат із кожної групи, на 15, 28, 35 та 42 доби життя.. Кількість еритроцитів та лейкоцитів підраховували в цільній крові у лічильній камері з сіткою Горяєва. Мазки крові фарбували методом Папенгейма та експрес-методом DiffQuik (набір реактивів Лейкодиф200). Під час підрахунку клітин крові та виведення лейкограми користувались мікроскопом ULAB. Для проекції зображень на екран монітора і фотофіксації використовували дзеркальний фотоапарат CANON EOS 550 D, перехідну камеру NDPL-1(2X) та спеціальну комп'ютерну програму Canon EOS Digital.

Біохімічні показники визначали у плазмі крові, яку отримували після її відбору у вакуумні пробірки з антикоагулянтом K_3ЕДТА. Досліджувані показники визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора BECKMAN COULTER AU480 (США) згідно з інструкціями до наборів реагентів для клінічної біохімії. Досліджували наступні показники: вміст загального білка, альбумінів, глобулінів, сечової кислоти, креатиніну, лактату, холестеролу, кальцію, фосфору та магнію, а також активність АлАТ, АсАТ, гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ).

Статистичну обробку результатів експериментальних даних проводили з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA). Результати середніх значень вважали статистично достовірними за $p \leq 0,05$.

Дослідження проведено із дотримання принципів біоетики, що підтверджено рішенням Біоетичної комісії НУБіП України № 001/2023 від 26 вересня 2023 р.

Результати та їх обговорення

У крові курчат-бройлерів дослідної групи, яким згодовували корм із Т-2 токсином в кількості 200 мкг/кг корму починаючи із 15 доби життя, на 28 добу відмічали зниження рівня гемоглобіну крові на 7,46 % (табл. 1). На 35 та 42 доби показник рівня гемоглобіну крові у курчат дослідної групи стабілізувався, однак залишався дещо нижчим порівняно із курчатами групи контролю.

На 28 добу в дослідній групі спостерігали також тенденцію до зниження рівня гематокриту на 4,91 % порівняно із контролем. Надалі рівень гематокриту у крові курчат дослідної групи підвищувався і на 42 добу не відрізнявся від значень птиці контрольної групи.

За незначних відхилень показників гематокриту значних змін за дії на організм курчат-бройлерів Т-2 токсину зазнавав показник суми клітин крові. На 28 добу в крові курчат дослідної групи сумарна кількість клітин крові збільшувалася на 17,32 % порівняно з контролем. У наступні періоди спостереження, на 35 та 42 доби, відхилення показників птиці дослідної і контрольної груп були меншими, однак зберігалася тенденція до більшої кількість клітин крові у курчат дослідної групи, яким згодовували корм із Т-2 токсином.

Таблиця 1

Показники вмісту гемоглобіну, гематокриту і кількості клітин крові у курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу (M ± m, n = 5)

Показник	Група птиці	Вік курчат-бройлерів			
		15 діб	28 діб	35 діб	42 доби
Гемоглобін, г/л	контроль	71,14 ± 1,31	88,78 ± 1,22	88,08 ± 2,39	77,42 ± 3,67
	дослід		82,16 ± 1,20*	87,42 ± 1,30	77,86 ± 1,26
Гематокрит, %	контроль	29,20 ± 0,59	32,60 ± 0,86	31,60 ± 1,01	31,12 ± 0,85
	дослід		31,00 ± 0,70	32,00 ± 0,53	31,12 ± 0,57
Сума клітин, Т/л	контроль	2,41 ± 0,03	2,31 ± 0,04	2,51 ± 0,06	2,76 ± 0,12
	дослід		2,71 ± 0,08*	2,65 ± 0,07	2,80 ± 0,09

Примітка: * – $P \leq 0,05$ порівняно із контролем

Переважну кількість клітин крові становлять еритроцити, тож зміни показника їх кількості були подібними до змін суми клітин крові. Так, на 28 добу в крові курчат дослідної групи кількість еритроцитів була більшою на 17,11 % порівняно з контролем (табл. 2). Як і показник суми кліти, так і показник кількості еритроцитів у крові курчат контрольної і дослідної груп надалі мав менші відхилення, проте кількість еритроцитів у крові курчат дослідної групи була вищою порівняно із курчатами групи контролю.

Важливе діагностичне значення для оцінки здоров'я мають якісні показники еритроцитів – середній об'єм еритроцита і середній вміст гемоглобіну в еритроциті. Вони допомагають у діагностиці анемій, стану кровотворної системи і порушень обміну речовин. Низькі значення вказаних показників, поряд із показником середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитар-

ній масі, можуть свідчити про можливий брак заліза чи проблеми з його засвоєнням. Це, в свою чергу, призводить до анемії, гіпоксії. Збільшення зазначених показників може означати нестачу вітамінів або проблеми з водним балансом чи може бути ознакою порушення утворення крові. На фоні збільшення кількості еритроцитів на 28 добу в курчат дослідної групи відмічали зменшення показника середнього об'єму еритроцитів на 18,53 % порівняно з контролем. У наступні періоди спостереження, на 35 та 42 доби досліду, вказаний показник в курчат дослідної групи був дещо нижчим порівняно із значеннями курчат контрольної групи.

Зважаючи на те, що за дії Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів не відмічали значних відхилень показників рівню гемоглобіну крові у птиці дослідної групи порівняно із контролем (табл. 1) за встановленого збільшення кількості еритроцитів відмічали зменшення показника середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті. Так, на 28 добу було відмічено зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті у курчат дослідної групи на 20,55 % порівняно з контролем. Таку ж тенденцію змін відмічали на 35 і 42 доби дослідження.

Поряд із тим за одночасного збільшення кількості еритроцитів і зростання рівню гемоглобіну крові у курчат дослідної групи упродовж експерименту не було встановлено значних відхилень значень середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі у птиці дослідної та контрольної груп. На різних етапах спостереження відхилення показників були в межах 1,29 – 2,92 %.

Таблиця 2

Кількісні і якісні показники еритроцитів крові курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу (M ± m, n = 5)

Показник	Група птиці	Вік курчат-бройлерів			
		15 діб	28 діб	35 діб	42 доби
Еритроцити, Т/л	контроль	2,39 ± 0,03	2,28 ± 0,04	2,49 ± 0,06	2,72 ± 0,12
	дослід		2,67 ± 0,07*	2,62 ± 0,07*	2,76 ± 0,08
Середній об'єм еритроцита, фл	контроль	118,46 ± 1,02	143,68 ± 4,54	127,69 ± 4,67	116,08 ± 3,97
	дослід		117,06 ± 3,43*	123,45 ± 4,05	113,5 ± 2,53
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	контроль	29,75 ± 0,35	39,12 ± 0,81	35,66 ± 1,29	28,72 ± 1,21
	дослід		31,08 ± 0,88*	33,79 ± 1,24	28,48 ± 0,83
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитарній масі, г/л	контроль	24,38 ± 0,15	27,37 ± 0,44	27,94 ± 0,25	24,72 ± 0,59
	дослід		26,57 ± 0,25	27,34 ± 0,21	25,04 ± 0,20

За впливу Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів значних змін зазнавали кількість лейкоцитів та співвідношення окремих їх типів – лейкограма. На 28 добу в крові птиці дослідної групи спостерігали тенденцію до вказаного показника порівняно з контрольною групою. Надалі, на 35 і 42 доби, спостерігали збільшення кількості лейкоцитів. Так, на 35 добу встановлено збільшення кількості лейкоцитів на 29,78 % за статистично вірогідної різниці. На 42 добу зберігалася тенденція до збільшення кількості лейкоцитів у крові курчат дослідної групи на 20,68 % порівняно з контролем (табл. 3).

За Т-2 токсикозу курчат бройлерів відмічали зміни лейкограми. Слід зауважити, що відсотковий вміст базофілів і еозинофілів не зазнавав істотних змін упродовж експерименту. Водночас виражені зміни відмічено у вмісті гетерофілів, які були найбільш значимими на 28 добу, коли у крові курчат дослідної групи вміст гетерофілів був на 15,20 % більшим порівняно із курчатами групи контролю. У наступні дні досліджень їх вміст у крові стабілізувався і показники не мали настільки виражених відхилень. Такий характер змін може вказувати на розвиток запальних явищ, що можуть відбуватися у травному каналі за аліментарного надходження Т-2 токсину в організм курчат. Підтвердженням такого припущення можу бути описане зменшення вмісту гемоглобіну крові та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті як наслідок порушення всмоктування заліза.

Таблиця 3

Кількість лейкоцитів і лейкограма крові курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу (M ± m, n = 5)

Показник	Група птиці	Вік курчат-бройлерів			
		15 діб	28 діб	35 діб	42 доби
Лейкоцити, г/л	контроль	21,17 ± 1,83	26,83 ± 0,97	24,18 ± 1,52	33,31 ± 1,53
	дослід		20,69 ± 3,13	31,38 ± 1,41*	40,20 ± 6,36
Базофіли, %	контроль	0,80 ± 0,11	0,60 ± 0,22	2,00 ± 0,00	0,40 ± 0,22
	дослід		0,60 ± 0,22	1,66 ± 0,22	0,80 ± 0,21
Еозинофіли, %	контроль	0,60 ± 0,14	3,00 ± 0,35	8,60 ± 1,17	5,00 ± 0,64
	дослід		2,80 ± 0,62	6,88 ± 0,90	3,00 ± 0,56
Гетерофіли, %	контроль	9,80 ± 0,21	17,00 ± 1,02	35,60 ± 2,28	20,20 ± 0,60
	дослід		30,20 ± 2,23*	36,93 ± 2,04	20,80 ± 2,60
Лімфоцити, %	контроль	87,40 ± 0,52	77,60 ± 1,40	50,00 ± 3,86	71,60 ± 1,28
	дослід		63,60 ± 2,61*	49,97 ± 9,40	70,60 ± 3,88
Моноцити, %	контроль	1,40 ± 0,29	1,80 ± 0,28	3,80 ± 0,60	2,60 ± 0,38
	дослід		2,80 ± 0,48	4,56 ± 0,84	4,80 ± 0,78

На фоні описаних змін вмісту гетерофілів відмічали зниження вмісту лімфоцитів. Так, на 28 добу у птахів дослідної групи спостерігали статистично вірогідне зниження вмісту лімфоцитів на 14,00 % порівняно з контролем із наступною стабілізацією вказаного показника на 35 та 42 доби експерименту. Загальна кількість агранулоцитів у цей період у курчат дослідної групи була практично такою ж як у курчат групи контролю. Водночас зниження вмісту лімфоцитів не можна розцінювати як ознаку імуносупресивного впливу. По-перше, такі зміни є компенсацією зниження вмісту гетерофілів, а по-друге, за встановленого вираженого лейкоцитозу абсолютні значення кількості лімфоцитів у курчат дослідної групи не зменшилися, а навіть переважали показники курчат контрольної групи.

Для розуміння механізму впливу Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів важливим аспектом є вивчення обмінних процесів. Білки відіграють ключову роль у метаболізмі організму. Відомо, що вони виконуючи структурну і метаболічну функції забезпечують нормальне функціонування органів і систем. Білки необхідні для росту та розвитку тварин, синтезу ферментів і гормонів. Завдяки здатності до формування біохімічних комплексів, вони беруть активну участь у транспорті поживних речовин та біологічно активних сполук (ферментів, гормонів, вітамінів, макро- і мікроелементів) в організмі. Крім того, білки виконують захисну функцію. Саме тому аналіз їх вмісту і фракційного складу в плазмі крові дає змогу оцінити загальний стан організму.

Одним із основних показників азотого обміну є рівень загального білка в плазмі крові. На 28 добу в плазмі крові курчат-бройлерів дослідної групи вміст загального білка мав тенденцію до збільшення на 9,28 % порівняно з контролем. Найбільше зростання вмісту загального білка в плазмі крові курчат дослідної групи було відмічене на 42 добу, коли показник дослідної групи був на 14,21 % більший порівняно з контролем (табл. 4).

Встановлена тенденція до гіперпротеїнемії за дії Т-2 токсину в кількості 200 мг/кг корму супроводжувалася одночасним зростанням рівнів обох основних фракцій білків плазми крові, як альбумінів, так і глобулінів. Станом на 28 та 35 доби експерименту в плазмі крові курчат-бройлерів дослідної групи спостерігали зростання вмісту альбуміну відповідно на 4,68 % та 2,59 % порівняно із птицею групи контролю Водночас вміст глобулінів у вказані періоди спостереження збільшувався відповідно на 12,90 та 9,36 %. Як і вміст загального білка, так і вміст окремих його фракцій у крові курчат-бройлерів за дії Т-2 токсину був найбільшим на 42 добу. Так, в дослідній групі вміст альбуміну в плазмі крові курчат був на 14,56 % вищим за контрольне значення, а вміст глобулінів – на 13,96 %. Тобто можна стверджувати про відсутність вираженого негативного впливу Т-2 токсину за його вмістові у комбікормі в кількості 200 мкг/кг на білоксинтетизувальну функцію печінки. Підтвердженням цього можуть слугувати результати досліджень показнику вмісту сечової кислоти в плазмі крові курчат. Вміст сечової кислоти є важливим показником метаболічного стану організму курчат-бройлерів і може використовуватися для діагностики різних фізіологічних і патологічних станів. Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринових основ, який утворюється в печінці і виводиться з організму через нирки. Відхилення показників вмісту сечової кислоти в плазмі крові курчат дослідної групи у різні періоди спостереження знаходилися в межах 1,88 – 4,38 %.

Т-2 токсин за його надходження у організм курчат-бройлерів із кормом не проявляв вираженого впливу на рівень кретиніну та холестеролу у плазмі крові. У окремі періоди спостереження рівні цих метаболітів у плазмі крові птиці різних груп були практично однакові або мали незначні невірогідні відхилення. Так відхилення показників вмісту креатиніну на 35 і 42 доби були в межах від 4,06 до 12,02 %, а показників вмісту холестеролу на 28 і 35 доби – в межах від 7,74 до 8,20 %. Встановлені зміни рівнів вказаних метаболітів свідчать про відсутність вираженого впливу Т-2 токсину у дозі, яка в 2 рази перевищує МДР токсину в кормах для птиці, на енергетичний обмін та обмін ліпідів.

За результатами визначення рівнів кальцію, фосфору неорганічного і магнію у плазмі крові курчат-бройлерів не встановлено вираженого впливу Т-2 токсину на мінеральний обмін за його надходженням із кормом у субтоксичній дозі. Так, на 28, 35 і 42 доби життя курчат-бройлерів відхилення показників вмісту кальцію у плазмі крові курчат дослідної групи порівняно із контролем становили відповідно 5,36 %, 5,62 та 2,17 %. Водночас відхилення показників вмісту фосфору неорганічного становили відповідно 4,53 %, 2,36 та 5,93 %. Водночас за таких змін не відмічали вираженого впливу Т-2 токсину на кальцій-фосфорне співвідношення. Так на початку експерименту воно становило 1,1 : 1, а в наступні дні спостережень коливалося в межах 1,04 – 1,15 : 1. Показники вмісту магнію у плазмі крові курчат обох груп упродовж експерименту були практично однаковими (табл. 4).

Поряд із встановленими змінами основних показників азотового обміну значних змін зазнавала активність окремих ферментів у плазмі крові курчат за дії Т-2 токсину. На 28 добу в курчат обох груп спостерігали зниження активності АлАТ порівняно із показниками на 15 добу на початку згодовування птиці дослідної групи корму із Т-2 токсином. Водночас більш суттєвим зниження активності ферменту відмічали у птиці дослідної групи. В цей період активність АлАТ у плазмі їх крові була на 16,18 % нижчою порівняно з птицею контрольної групи (табл. 5). На 35 добу встановлено подальше значне зниження активності АлАТ у плазмі крові курчат дослідної групи, яка була на 60,71 % нижчою порівняно з контролем. На 42 добу показник активності АлАТ у плазмі крові курчат дослідної групи наблизився до значень показників птиці групи контролю, однак зберігалася тенденція до більш низького рівня активності ензиму в плазмі крові курчат дослідної групи – на 5,41 % порівняно з контрольною групою. Такі зміни можуть свідчити про ослаблення синтетичних процесів у печінці внаслідок встановленої гемічної гіпоксії із зниженням рівня гемоглобіну крові.

Таблиця 4
Біохімічні показники крові курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу (M ± m, n = 5)

Показник	Група птиці	Вік курчат-бройлерів			
		15 діб	28 діб	35 діб	42 доби
Білок загальний, г/л	контроль	24,18 ± 0,49	26,72 ± 1,09	26,62 ± 1,09	30,19 ± 0,70
	дослід		29,20 ± 0,59	28,31 ± 0,59	34,48 ± 0,92*
Альбуміни, г/л	контроль	9,59 ± 0,22	11,76 ± 0,19	11,98 ± 0,24	12,57 ± 0,25
	дослід		12,31 ± 0,21	12,29 ± 0,19	14,40 ± 0,36
Глобуліни, г/л	контроль	14,59 ± 0,27	14,96 ± 1,05	14,64 ± 1,14	17,62 ± 0,53
	дослід		16,89 ± 0,52	16,02 ± 0,29	20,08 ± 0,60
Сечова кислота, мкмоль/л	контроль	661,9 ± 15,75	280,8 ± 35,00	248,1 ± 28,07	297,6 ± 25,04
	дослід		268,8 ± 16,99	253,7 ± 10,43	292,0 ± 14,44
Креатинін, мкмоль/л	контроль	23,52 ± 0,20	19,70 ± 0,30	17,64 ± 1,46	18,97 ± 0,19
	дослід		19,83 ± 0,27	19,76 ± 0,13	18,20 ± 0,11
Холестерол, ммоль/л	контроль	4,18 ± 0,08	3,78 ± 0,14	3,36 ± 0,16	3,07 ± 0,14
	дослід		3,47 ± 0,08	3,10 ± 0,10	3,08 ± 0,08
Кальцій, ммоль/л	контроль	2,86 ± 0,05	2,80 ± 0,03	2,67 ± 0,03	2,76 ± 0,02
	дослід		2,65 ± 0,04	2,82 ± 0,02	2,70 ± 0,02
Фосфор, ммоль/л	контроль	2,60 ± 0,10	2,43 ± 0,08	2,54 ± 0,04	2,53 ± 0,06
	дослід		2,54 ± 0,07	2,48 ± 0,08	2,38 ± 0,02
Магній, ммоль/л	контроль	1,16 ± 0,02	1,05 ± 0,03	1,02 ± 0,05	0,91 ± 0,01
	дослід		1,00 ± 0,02	0,93 ± 0,03	0,96 ± 0,01

Таблиця 5
Показники активності ферментів крові курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу (M ± m, n = 5)

Показник	Група птиці	Вік курчат-бройлерів			
		15 діб	28 діб	35 діб	42 доби
АлАТ, Од/л	контроль	2,00 ± 0,03	1,36 ± 0,25	2,80 ± 0,46	1,48 ± 0,16
	дослід		1,14 ± 0,18	1,10 ± 0,16*	1,40 ± 0,22
АсАТ, Од/л	контроль	189,03 ± 3,47	287,14 ± 14,71	391,07 ± 10,97	363,60 ± 26,91
	дослід		285,51 ± 10,50	319,28 ± 15,67*	445,20 ± 24,69
ГГТП, Од/л	контроль	9,10 ± 0,49	17,16 ± 0,75	18,32 ± 1,99	22,46 ± 1,62
	дослід		16,90 ± 1,23	22,24 ± 0,33	22,20 ± 1,05
ЛФ, Од/л	контроль	7805,4 ± 561,63	3262,4 ± 202,53	2180,5 ± 127,22	2041,8 ± 284,09
	дослід		2755,3 ± 140,05	2327,2 ± 101,50	2459,0 ± 85,58

Рівень активності АсАТ із 15 по 28 добу підвищувався пропорційно у плазмі крові птиці обох груп із наступним зростанням до 35 доби. У цей період, як і стосовно активності АлАТ, відмічали різке зниження активності ферменту в плазмі крові птиці дослідної групи – на 18,36 % порівняно з птицею контрольної групи за статистично вірогідної різниці. Однак на 42 добу встановлено зниження активності ферменту у курчат контрольної групи, в той час як у птиці дослідної групи відмічали підвищення активності АсАТ у плазмі крові курчат на 22,44 % порівняно з контрольною групою. Це може свідчити про посилення катаболічних процесів у тканинах та підвищене навантаження на печінку та м'язову систему викликане дією Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів.

На кожному із етапів спостереження відмічали поступове зростання активності ГГТП в плазмі крові курчат-бройлерів обох груп, що є віковими змінами активності ферменту. При цьому не відмічали значних відмінностей показників активності ферменту у курчат дослідної і контрольної груп, а на 45 добу вони практично не відрізнялися. В свою чергу активність лужної фосфатази поступово знижувалася у період із 15 по 42 доби експерименту. Так, на 35 і 42 доби відмічали тенденцію бо підвищення активності ферменту в плазмі крові курчат дослідної групи відповідно на 6,73 та 20,43 % порівняно з показниками птиці контрольної групи (табл. 5). Однак враховуючи зміни активності ферментів у плазмі крові курчат дослідної групи немає підстав стверджувати про виражену гепатотоксичну дію Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів при вмісті його у кормі в кількості, що в 2 рази перевищує МДР у кормах для птиці.

Висновки

Т-2 токсин за його згодовування курчатам-бройлерам із кормом у кількості 200 мкг/кг, що у 2 рази перевищує МДР, викликає зміни морфологічного складу крові та біохімічних показників плазми крові курчат. За дії Т-2 токсину на організм курчат встановлено зниження вмісту гемоглобіну крові та збільшення суми клітин крові із одночасним збільшенням кількості еритроцитів і лейкоцитів. Якісні зміни еритроцитів характеризуються зменшенням показників об'єму еритроцитів і середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, що призводить до розвитку гіпоксії, в лейкограмі встановлено зростання вмісту гетерофілів. В плазмі крові курчат за дії Т-2 токсину збільшується концентрація загального білка з одночасним підви-

щенням рівнів альбумінів і глобулінів, концентрації холестеролу і креатиніну, а також показники мінерального обміну не зазнавали істотних змін. Активність гамаглутамілтранспептидази і лужної форфатази не зазнавала виражених змін, водночас активність аланінової та аспаргінової трансаміназ на 35 добу життя птиці різко знижувалась, а на 42 добу рівень АсАТ зростав на фоні тенденції до низького рівня активності АлАТ, що може свідчити про порушення синтетичних процесів на фоні гіпоксії за дії Т-2 токсину на організм курчат-бройлерів.

Перспективи подальших досліджень передбачають пошук засобів мінімізації негативного впливу Т-2токсину на організм курчат-бройлерів.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Brezvyn, O. M., Guta, Z. A., Gutyj, B. V., Fijalovych, L. M., Karpovskyi, V. I., Shnaider, V. L., Farionik, T. V., Dankovych, R. S., Lisovska, T. O., Bushuieva, I. V., Parchenko, V. V., Magrelo, N. V., Slobodjuk, N. M., Demus, N. V., & Leskiv, Kh. Ya. (2021). The influence of HamekoTox on the morphological and biochemical indices of the blood of laying hens in spontaneous fumonisin toxicosis. Ukrainian Journal of Ecology, 11(2), 249–252. URL: socrates.vsau.org/b04213/html/cards/getfile.php/28728.pdf.

Chen, Y., Han, S., Wang, Y., Li, D., Zhao, X., Zhu, Q., & Yin, H. (2019). Oxidative stress and apoptotic changes in broiler chicken splenocytes exposed to T-2 toxin. Biomed. Res. Int., 2019, 55493870. DOI: 10.1155/2019/5493870.

Costantini, M., Ferrante, V., Guarino, M., & Bacenetti, J. (2021). Environmental sustainability assessment of poultry productions through life cycle approaches: a critical review. Trends Food Sci. Technol., 110, 201–212. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.01.086.

Li, M., & Pestka, J. J. (2008). Comparative induction of 28S ribosomal RNA cleavage by ricin and the trichothecenes deoxynivalenol and T-2 toxin in the macrophage. Toxicol. Sci., 105(1), 67–78. DOI: 10.1093/toxsci/kfn111.

Magnoli, A. P., Poloni, V. L., & Cavaglieri, L. (2019). Impact of mycotoxin contamination in the animal feed industry. Curr. Opin. Food Sci., 29, 99–108. DOI: 10.1016/j.cofs.2019.08.009.

Patil, R. D., Sharma, R., & Asrani, R. K. (2014). Mycotoxicosis and its control in poultry: A review. J. Poult. Sci. Technol., 2(1), 1–10. URL: https://www.researchgate.net/publication/275248255_Mycotoxicosis_and_its_control_in_poultry_A_review.

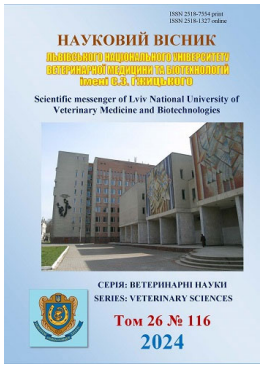
Poberezhets, J., Ohorodnichuk, G., Razanova, O., Gutyj, B., Skoromna, O., & Farionik, T. (2023). Vplyv mineralnoi kormovoi dobavky na produktyvnist kurchat-broileriv. Effect of mineral feed additive on productivity of broiler chickens. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 25(111), 23–27. DOI: 10.32718/nvlvet11104 (in Ukrainian).

Raj, J., Farkaš, H., Jakovčević, Z., Medina, A., Magan, N., Čepela, R., & Vasiljević, M. (2022). Comparison of multiple mycotoxins in harvested maize samples in three years (2018–2020) in four continents. Food Addit. Contam., 39(3), 599–608. DOI: 10.1080/19440049.2021.2012600.

Sokolovic, M., Garaj-Vrhovac, V., & Simpraga, B. (2008). T-2 toxin: incidence and toxicity in poultry. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 59(1), 43–52. DOI: 10.2478/10004-1254-59-2008-1843.

Szabó, R. T., Kovács-Weber, M., Erdélyi, M., Balogh, K., Fazekas, N., Horváth, Á., Mézes, M., & Kovács, B. (2019). Comet assay study of the genotoxic effect of T-2 and HT-2 toxins in chicken hepatocytes. Biol. Futura, 70(4), 330–335. DOI: 10.1556/019.70.2019.37.

Wu, Q.-H., Wang, X., Yang, W., Nüssler, A.K., Xiong, L.-Y., Kuča, K., Dohnal, V., Zhang, X.-J., & Yuan, Z.-H. (2014). Oxidative stress-mediated cytotoxicity and metabolism of T-2 toxin and deoxynivalenol in animals and humans: an update. Arch. Toxicol., 88(7), 1309–1326. DOI: 10.1007/s00204-014-1280-0.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11646
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 636.7.09:618.14-002

Effectiveness of treatment of bitches for infertility

O. M. Chekan✉, A. G. Bilokurov

Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Article info

Received 12.11.2024
Received in revised form 12.12.2024
Accepted 13.12.2024

Sumy National Agrarian University, H. Kondratiev Str., 160, Sumy, 40021, Ukraine.
Tel.: +38-099-537-40-66
E-mail: achekanne@gmail.com

Chekan, O. M., & Bilokurov, A. G. (2024). Effectiveness of treatment of bitches for infertility. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 316–324. doi: 10.32718/nvlvet11646

The results of treatment of bitches for infertility of unknown etiology are presented in a comparative aspect. The main causes of infertility in bitches are considered. An analysis of biochemical indicators of blood serum before and after treatment by different methods was carried out. Histological changes in the ovaries under different treatment regimens of females were also compared and the effectiveness of treatment was established in terms of reproduction indicators (puppies after treatment was established). The aim of the research was to establish the effectiveness of different treatment regimens for bitches for infertility using the release hormone analogue Buserelin acetate and Hepatolic. The study involved 54 animals, among which 6 bitches were healthy (control group), the rest were infertile bitches, which were divided according to the principle of analogues into 3 experimental groups of 16 females each. Females of the first experimental group were administered Buserelin acetate (0.1 ml per 1 kg of body weight, intramuscularly, once). Females of the second experimental group were given Hepatolic in a dose of 0.1 ml/kg twice a day for 2 consecutive days. Animals of the third experimental group were administered Buserelin acetate and Hepatolic simultaneously. Blood serum was prepared using a standard method, and biochemical studies were performed using biochemical analyzers Sysmex XN-1000V™, China and ILab Taurus™, Italy. Histological preparations were prepared using standard methods (stained using the Elastica van Gieson staining kit (Merck, Germany). A significant increase in urea to 7.25 mmol/l, creatinine to 138.26 mmol/l, alkaline phosphatase to 134.28 mmol/l and ALT to 135.28 IU/l in infertile bitches was found. After treatment, in bitches of the 1st experimental group, a decrease in urea to 7.15 mmol/l was detected, in the 2nd to 5.36 mmol/l and in the 3rd to 4.22 mmol/l. Creatinine had a similar trend and its content in blood serum was 82.33 in the 1st experimental group, 75.29 in the 2nd and 68.29 in the 3rd, respectively. The content of alkaline phosphatase and ALT. At the same time, the level of calcium, phosphorus and chlorine tended to increase and after the treatment did not significantly differ from similar indicators in healthy bitches. Also, the restoration of the functional state of the ovaries was established in females of the 1st and 3rd experimental groups, which was characterized by the presence of follicles at the 2nd stage of development in histological preparations. During the studies, the best effectiveness of treatment was established in females of the 3rd experimental group, the fertilization rate of which was 93.75%, while in animals of the 1st experimental group it was 62.50 %, and in bitches of the 2nd experimental group it was 50.00 %.

Key words: *infertility, dogs, ovarian hypofunction, biochemical indicators, C-reactive protein.*

Ефективність лікування сук за неплідності

О. М. Чекан✉, А. Г. Білокуров

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Представлено результати лікування сук за неплідності не встановленої етіології у порівняльному аспекті. Розглянуто основні причини виникнення неплідності у сук. Проведено аналіз біохімічних показників сироватки крові до та після лікування різними методами. Також порівняно гістологічні зміни яєчників за різних схем лікування самок та встановлена ефективність лікування за показниками відтворення (встановлено щенність після лікування). Метою досліджень було встановити ефективність різних схем лікування сук за неплідності з використанням аналогу релізинг-гормону Бусереліну ацетату та гепатопротектору Гепатоліку. У

дослідженні приймало участь 54 тварин, серед яких 6 сук були здоровими (контрольна група), решта – неплідні суки, яких поділено за принципом аналогів на 3 дослідні групи по 16 самок у кожній. Сукам першої дослідної групи застосували Бусереліну ацетат (0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'зово, одноразово). Самкам 2-ї дослідної групи додавали до корму Гепатолік у дозі 0,1 мл/кг 2 рази на добу 2 дні поспіль. Тваринам 3-ї дослідної групи провели одночасне застосування Бусереліну ацетату та Гепатоліку. Сироватку крові виготовляли загальноприйнятою методикою, а біохімічні дослідження провели за допомогою біохімічних аналізаторів Sysmex XN-1000V™, Китай та ILab Taurus™, Італія. Гістологічні препарати виготовляли а загальноприйнятими методиками (фарбували за допомогою набору для фарбування Elastica van Gieson (Merck, Німеччина). Встановлено вірогідне підвищення сечовини до 7,25 ммоль/л, креатиніну до 138,26 ммоль/л, лужної фосфатази до 134,28 ммоль/л та АЛТ до 135,28 МО/л у неплідних сук. Після проведеного лікування у сук 1-ї дослідної групи виявлено зниження сечовини до 7,15 ммоль/л у 2-ї до 5,36 ммоль/л та 3-ї 4,22 ммоль/л. Креатинін мав подібну тенденцію і вміст у сироватці крові склав 82,33 у 1-й дослідній групі, 75,29 – у 2-й та 68,29 – у 3-й, відповідно. Аналогічним чином знижувався вміст лужної фосфатаи та АЛТ. В той же час рівень кальцію, фосфору та хлору мав тенденцію до підвищення і після проведеного лікування вірогідно не відрізнявся від аналогічних показників у здорових сук. Також встановлено відновлення функціонального стану яєчників у самок 1-ї та 3-ї дослідних груп, що характеризувалося наявністю у гістологічних препаратах фолікулів на 2-й стадії розвитку. Під час досліджень встановлено найкращу ефективність лікування самок 3-ї дослідної групи, запліднюваність у якої склала 93,75 %, тоді як у тварин 1-ї дослідної групи вона була 62,50%, а у сук 2-ї дослідної групи становила 50,00 %

Ключові слова: *неплідність, собаки, гіпофункція яєчників, біохімічні показники, С-реактивний білок.*

Вступ

Діагностика та лікування безпліддя у собак стає все більш важливим у клінічній практиці. Ще недостатньо відомо про причини безпліддя, яке може бути вродженим або набутим. Вроджені патології діагностують при народженні, набута безплідність встановлюється під час в'язки тварини або після запліднення (Moxon et al., 2023). У багатьох випадках причина безпліддя собак залишається невідомою. Набуте безпліддя може бути спричинене різними факторами, такими як захворювання матки, яєчників, гормональні порушення, інфекції та призначення препаратів (Egloff et al., 2020; Yazlık et al., 2024). Багато засобів, таких як цитостатики, гормони, нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики, протигрибкові препарати та інші, можуть негативно впливати на фертильність через різні механізми. Ці препарати можуть викликати дисфункцію та порушення овогенезу шляхом опосередкованого інгібування функції яєчників або опосередковано шляхом модифікації осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчник (Karadağ et al., 2024). Дослідження на гризунах показали, що кетоконазол, протигрибковий засіб, може негативно впливати на овогенез (Domosławska & Zduńczyk, 2021). Наскільки відомо авторам, існує лише одне дослідження впливу одноразового введення кетоконазолу на якість яйцеклітин у собак (Zdunczyk & Domoslawska, 2022).

Неплідність собак є частим захворюванням матки у сук середнього та старого віку (Perez-Garcia et al., 2020). Гормональні та бактеріальні чинники є основними для патогенезу захворювань, які потенційно небезпечні для життя (Filho et al., 2020). Під час естрального циклу високий рівень естрогену в естральній фазі відіграє непряму роль, оскільки він посилює реакцію ендометрію на прогестерон.

У лютеїновій фазі (діеструсі) рівень прогестерону підвищується, що призводить до посилення секреції ендометріальних залоз, посилення проліферації ендометрію та зменшення скорочення міометрію та шийки матки (Rodrigues da Rosa Filho et al., 2021). Повторний цикл тічки двічі на рік у суки є сприятливою причиною кістозної гіперплазії ендометрію.

Фактори, пов'язані з бактеріальною інфекцією, та їх рецепторна експресія можуть призвести до посиленої адгезії бактерій до ендометрію (Camozzi et al., 2023). Патогенез піометри пов'язаний зі змінами експресії рецепторів окситоцину та статевих стероїдів у репродуктивному тракті собак (Hagman, 2023). *Escherichia coli* є найпоширенішою бактерією, виявленою у вмісті матки сук з піометрою (Xavier et al., 2023). Її вірулентність, антиген і цитотоксичні некротизуючі фактори пов'язані з більш важкими патологічними станами. Інші патогенні бактерії, включаючи *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. *i Pseudomonas* spp., також були ідентифіковані як збудники піометри (Rybska et al., 2022).

Піометра зазвичай діагностується від 4 тижнів до 4 місяців після періоду тічки (Santana et al., 2020). У сук з піометрою зазвичай спостерігаються млявість, анорексія, лихоманка, поліурія і полідипсія, з вагінальними виділеннями та збільшенням живота. Діагноз ґрунтується на анамнезі, клінічних ознаках, стадії циклу тічки, прийомі гормонів, фізичному огляді, профілях крові, рентгенографії черевної порожнини та/або УЗД (Santana et al., 2024). Рання діагностика та відповідне лікування необхідні, щоб уникнути небезпечних для життя станів у сук. Виконання овариогістеректомії і застосування антимікробних препаратів є традиційними методами лікування піометри у сук (Hollinshead & Krekeler, 2016).

Патофізіологія будь-якого типу неплідності розкрита не повністю. Інша класифікація базується на гістопатології матки. Піометра собак відрізняється від інших патологічних станів матки (наприклад, гідрометра, мукометра та комплекс гіперплазії хронічного ендометриту) (Rybska et al., 2022).

Ультразвукове дослідження в реальному часі в режимі дозволяє спостерігати за яєчниками (Kim et al., 2024). Унікальна фізіологія яєчників суки створює труднощі при моніторингу періовуляторної активності яєчників. Лютеїнізація фолікулів відбувається перед овуляцією, а фолікули не руйнуються після овуляції, що ускладнює розрізнення між преовуляторними фолікулами та/або CL. Крім того, невідомо, чи відбувається ріст і розвиток фолікулів у фолікулярних хвилях (Sinagra et al., 2023).

Хоча були описані суб'єктивні періовуляторні ультразвукові зміни ехотекстури фолікулів і їх кількості (Quartuccio et al., 2020), точного методу визна-

чення овуляції ультразвуковим методом не описано. Більшість досліджень, які повідомляють про візуальну ідентифікацію овуляції за допомогою ультразвуку, використовують показники ЛГ для визначення овуляції, які не завжди точні (Pacheco et al., 2024).

Преовуляторні фолікули описуються як анехогенні структури з тонкою ехогенною стінкою. При преовуляторній лютеїнізації стінки фолікулів потовщуються, а під час овуляції анехогенний антрум зникає. Новоутворені жовті тіла заповнені рідиною, тому виглядають схожими на преовуляторні фолікули (анехогенні), що ускладнює виявлення овуляції (Mattei et al., 2018).

Кольорове доплерівське ультразвукове дослідження може дозволити спостерігати зміни в яєчнику без ускладнень, пов'язаних з УЗД у В-режимі (Nogueira Aires et al., 2022). Незважаючи на те, що репродуктивна фізіологія цих видів відрізняється від репродуктивної фізіології сук, виявлення відхилень у кровотоці яєчників, які виникають через застійні явища та збільшення діаметра судин, може бути унікально адаптовано для використання у сук.

Мета досліджень

Дослідити статистично пов'язані клінічні зміни, параметри крові, і гістопатологію яєчників до типів неплідності у сук та встановити ефективність різних схем лікування.

Матеріал і методи досліджень

Для дослідження було відібрано 54 тварини, при цьому 6 тварин були клінічно здоровими, а решту 48 поділено на 3 дослідні групи.

Дослідна група 1 (n = 16) неплідні суки, яким застосовували введення лише Бусереліну ацетату (0,4 мкг діючої речовини або 0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'зово).

Дослідна група 2 (n = 16) – неплідні самки, яким додавали Гепатолік у дозі 8 мл/добу з кормом.

Дослідна група 3 (n = 16) складалася із неплідних сук, яким для лікування використовували одночасне застосування Бусереліну ацетату 0,1 мл на 1 кг маси тіла внутрішньом'зово та Гепатолік, 8 мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2 р/д 2 дні з кормом.

Контрольна група (n = 6): здорові суки.

Утримання тварин та всі маніпуляції здійснювали відповідно до положень Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Перед лікуванням самок 5 мл зразка крові відбирали з вени кожної тварини. Зразки відбирали у вакумовані пробірки. Зразки зберігали в пробірці без антикоагулянту для оцінки біохімії сироватки – азоту, сечовини, креатиніну і аланінамінотрансферази (АЛТ). Зразки центрифугували при 12000 × g протягом 15 хвилин при 25 °C, а потім аналізували протягом 2 годин після збору для відділення сироватки. Розгорнутий аналіз крові та біохімію сироватки проводили згідно з інструкціями виробників для автоматизованого ветеринарного гематологічного аналізатора (Sysmex XN-1000V™, Китай) і автоматизованого клінічного хімічного аналізатора (ILab Taurus™, Італія).

Усі оцінені особини (n = 54) були самками на піку репродуктивної активності, причому вони раніше народжували потомство.

Тканини яєчників були отримані за допомогою оваріогістеректомії за показаннями (стерилізація), а не репродуктивні аномалії, і тому представляють підмножину нормальної, здорової популяції.

Видалені хірургічним шляхом яєчники фіксували повністю в 10 % нейтральному формаліні протягом 72 годин при 4 °C. Зразки заливали парафіном за допомогою автоматизованої станції заливання (Microm Laborgeräte, Німеччина). Тонкі шари тканини (4 мкм завтовшки) фарбували в автоматизованому процесі (Varistain Gemini; Thermo Fisher Scientific, Німеччина).

Були досліджені 15 яєчників для визначення типу клітин (клітини гранульози, теки або епітелію, а також війчасті клітини) і форми цих клітин (кубоподібні або сплющені).

Відзначено наявність бляшок, що складаються з лютеїнізованих клітин і фібринозного шару просвіту. Крім того, зразки зрізів фарбували за допомогою набору для фарбування Elastica van Gieson (Merck, Німеччина) згідно з настановою виробника.

Зріз тканини матки здорової суки служив позитивним контролем для гладких м'язів, тоді як зріз тканини скелетних м'язів собаки служив негативним контролем. Кожне предметне скло було досліджено під світловим мікроскопом (Leica Microsystems, Німеччина).

Після хірургічного видалення яєчників і маткових шляхів дослідники провели загальний огляд, щоб виявити патологічні знахідки в матці та яєчниках.

Статистичний аналіз виконували за методикою порівняння достовірності середніх квадратичних відхилень (метод Стьюдента) з допомогою табличного процесора Excel.

Результати досліджень

Динаміка біохімічного профілю сироватки крові сук перед та після лікування. Зміни біохімічних показників сироватки крові відображали стан організму самок до лікування та характеризували ефективність застосованого лікування сук а неплідності (табл. 1).

Аналізуючи дані таблиці 1 можна стверджувати, що перед лікуванням показники груп тварин (хворих на неплідність та здорових сук) вірогідно відрізнялися. Так, вміст сечовини у сироватці крові хворих самок перевищував аналогічний показник у сироватці крові здорових тварин у 1,62 раза. Рівень креатиніну у сироватці крові хворих сук вірогідно вищий, ніж у здорових у 1,89 раза. Вміст лужної фосфатази у сироватці крові хворих сук перевищував аналогічний показник у сироватці крові у здорових самок у 1,63 рази, АЛТ – у 5,15 разів.

Таблиця 1
Параметри біохімічного профілю сироватки крові сук із неплідністю

Показники	Здорові (n = 6)	Хворі (n = 48)	Дослідні групи (n = 16)		
			1	2	3
Сечовина, ммоль/л	4,47 ± 1,12	7,25 ± 1,55	7,15 ± 1,38	5,36 ± 1,48	4,22 ± 1,72
Креатинін, мкмоль/л	73,26 ± 12,95	138,26 ± 12,35	82,33 ± 4,38	75,29 ± 4,39	68,29 ± 3,33
Лужна фосфатаза, МО/л	82,49 ± 4,26	134,29 ± 4,93	112,94 ± 5,37	104,69 ± 0,16	96,37 ± 3,64
АЛТ, МО/л	26,25 ± 1,47	135,28 ± 6,53	103,68 ± 3,57	63,52 ± 2,37	49,37 ± 1,29
Загальний протеїн, г/л	55,24 ± 3,27	51,27 ± 1,37	53,29 ± 1,28	54,59 ± 2,66	55,16 ± 2,97
Альбуміни, г/л	27,39 ± 1,66	18,39 ± 1,33	19,97 ± 1,35	25,34 ± 2,37	26,93 ± 3,33
Натрій, ммоль/л	154,32 ± 4,27	115,72 ± 8,12	135,49 ± 4,21	138,62 ± 1,23	145,33 ± 1,63
Фосфор, ммоль/л	3,84 ± 0,16	3,10 ± 0,39	3,21 ± 0,16	3,41 ± 0,11	3,44 ± 0,29
Хлор, ммоль/л	117,26 ± 4,52	100,24 ± 1,12	105,29 ± 6,31	107,64 ± 6,38	112,92 ± 4,88
Кальцій, ммоль/л	2,98 ± 0,23	1,54 ± 0,16	1,87 ± 0,15	1,98 ± 0,37	2,26 ± 0,13
С-реактивний білок	–	++	+	+	–

Поряд з цим показники загального білку та альбумінів у сироватці крові здорових тварин переважали у 1,10 та 1,49 рази, відповідно. Вміст натрію у крові здорових тварин у 1,33 рази, фосфору – у 1,24, хлору – у 1,17 раза, кальцію – у 1,94 раза порівняно із аналогічними показниками у сироватці крові хворих самок. При цьому встановлено наявність гострофазного білку у сироватці крові хворих сук, що вказує на перебіг запального процесу.

Після проведення лікування сук 1-ї дослідної групи встановлено, що після застосування Бусереліну ацетату у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла вміст сечовини у сироватці крові невірогідно знизився на 1,3%, креатеніну на 40,46 % ($P < 0,001$), лужної фосфатази – на 15,90 % ($P < 0,05$), алатамінотрансферази – на 23,35 % ($P < 0,001$). Поряд цим діагностували підвищення вмісту загального протеїну на 3,79 %, альбумінів – на 7,91 %, натрію – на 14,59 % ($P < 0,05$), фосфору – на 3,43 %, хлору – на 4,80 % та кальцію – на 16,65 %. Також реєстрували зниження вмісту С-реактивного білку у сироватці крові дослідних тварин. Проте, слід вказати, що порівняно і показниками сироватки крові здорових тварин показники сироватки крові сук 1-ї дослідної групи вірогідно відрізнялися. Так, вміст сечовини перевищував на 37,48 % ($P < 0,001$), креатиніну – на 11,07 % ($P < 0,05$), лужної фосфатази – на 26,96 % ($P < 0,001$), АЛТ – на 394,97 % ($P < 0,001$), а вміст загального протеїну та альбумінів був нижчим на 3,5 % та 27,09 % ($P < 0,001$), відповідно. Також спостерігали вірогідно нижчий вміст натрію на 12,20 % ($P < 0,05$), фосфору – на 16,41 % ($P < 0,05$), хлору – на 10,21 % ($P < 0,05$) та кальцію – на 37,24 % ($P < 0,001$).

У сироватці крові сук 2-ї дослідної групи, яким застосовували Гепатолік, 8 мл/добу отримано наступні результати. Вміст сечовини у сироватці крові дослідних тварин був вірогідно вищим, ніж у здорових на 16,60 %, проте нижчим за аналогічний показник у сук 1-ї дослідної групи та хворих на 25,03 % ($P < 0,001$) та 26,07 % ($P < 0,001$), відповідно. Рівень креатиніну у крові самок 2-ї дослідної групи вірогідно не відрізнявся від вмісту його у сироватці крові здорових тварин, проте бу вірогідно нижчим за рівень креатиніну у крові хворих на 54,46 % ($P < 0,001$) і на 25,03 % ($P < 0,001$) порівняно із вмістом його у крові сук 1-ї дослідної групи. Вміст лужної фосфатази також був вірогідно вищим за показник сироватки крові здорових тварин на 21,21 % та нижчим за аналогічний показник у сироватці крові тварин 1-ї дослідної групи та хворих на 7,30 % та 22,04 % ($P < 0,001$), відповідно. Рівень алатамінотрансферази у сироватці тварин 2-ї дослідної групи після проведеного лікування знизився на 53,05 % ($P < 0,001$) порівняно із хворими тваринами та був вірогідно нижчим за аналогічний показник у сироватці крові сук 1-ї дослідної групи на 38,73 % ($P < 0,001$).

Вміст загального протеїну у крові сук 2-ї дослідної групи вірогідно не відрізнявся від його вмісту у крові тварин 1-ї, 3-ї дослідних груп та здорових сук, проте був вищим за такий показник у сироватці крові хворих самок на 6,10 %. В той же час вміст альбумінів у сироватці крові тварин 2-ї дослідної групи був вищим за показник у хворих тварин на 27,43 % ($P < 0,001$) та 21,19 % ($P < 0,001$) у сироватці крові тварин 1-ї дослідної групи.

Вміст натрію у сироватці крові сук 2-ї дослідної групи був вірогідно вищим за аналогічний показник у сироватці крові хворих сук на 16,51 % ($P < 0,05$) і вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника у сироватці крові здорових сук та тварин 1-ї дослідної групи. Подібну тенденцію спостерігали із динамікою вмісту фосфору та хлору. Але поряд з цим вміст кальцію у сироватці крові сук 2-ї дослідної групи був вищим на 22,22 %, ніж у хворих, проте нижчим на 33,56 %, ніж у здорових тварин.

Динаміка біохімічних показників сироватки крові сук 3-ї дослідної групи, де було проведено поєднане застосування Бусереліну ацетат у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла та Гепатоліку у дозі 8 мл/добу вказувала на найбільшу ефективність. Так, вміст сечовини у сироватці крові вірогідно не відрізнявся від цього показника у сироватці крові здорових сук та був нижчим на 43,81 % ($P < 0,001$), порівняно із вмістом сечовини у сироватці хворих самок, на 40,97 % ($P < 0,001$) – тварин 1-ї та на 21,27 % ($P < 0,001$) – 2-ї дослідних груп.

На відновлення білкового обміну вказувало достовірне зниження вмісту креатиніну на 50,61 % ($P < 0,001$) порівняно і хворими тваринами та підвищення загального протеїну та альбумінів на 7,05% та 31,71% ($P < 0,001$), відповідно. При цьому ці показники вірогідно не відрізнялися від аналогічних у здорових тварин.

Також відзначали відновлення обміну мікро та макроелементів, на що вказувало підвищення рівня кальцію до 2,26 ммоль/л та фосфору – 3,44 ммоль/л, що вірогідно не відрізнялися від показників сироватки крові здорових сук.

Гістологічні зміни у матці сук після проведеного лікування. Товщина кортикального шару, середня кількість первинних і вторинних фолікулів істотно не відрізнялися між дослідними і контрольними групами (рис. 1).

Проліферативні порушення, виявлені в яєчниках. Проліферація епітелію строми яєчників. Стратифікація *rete ovarii* демонструє епітеліальну проліферацію в яєчнику.

Спостерігалися варіації об'єму яєчників у різних дослідних груп (з великими антральними фолікулами та/або жовтими тілами, які зумовлювали більші розміри яєчників), а розміри фолікулів антральної стадії були обмежені товщиною кортикальної тканини (1 мм) (рис. 2).

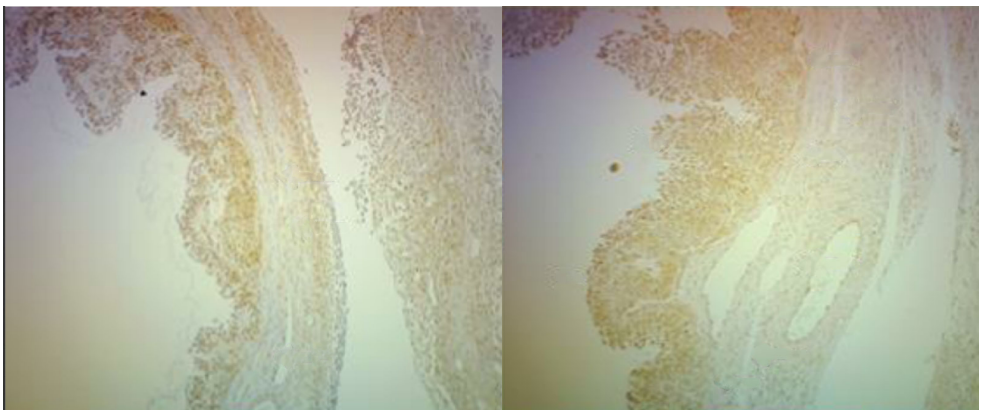


Рис. 1. Яєчники хворих собак до лікування

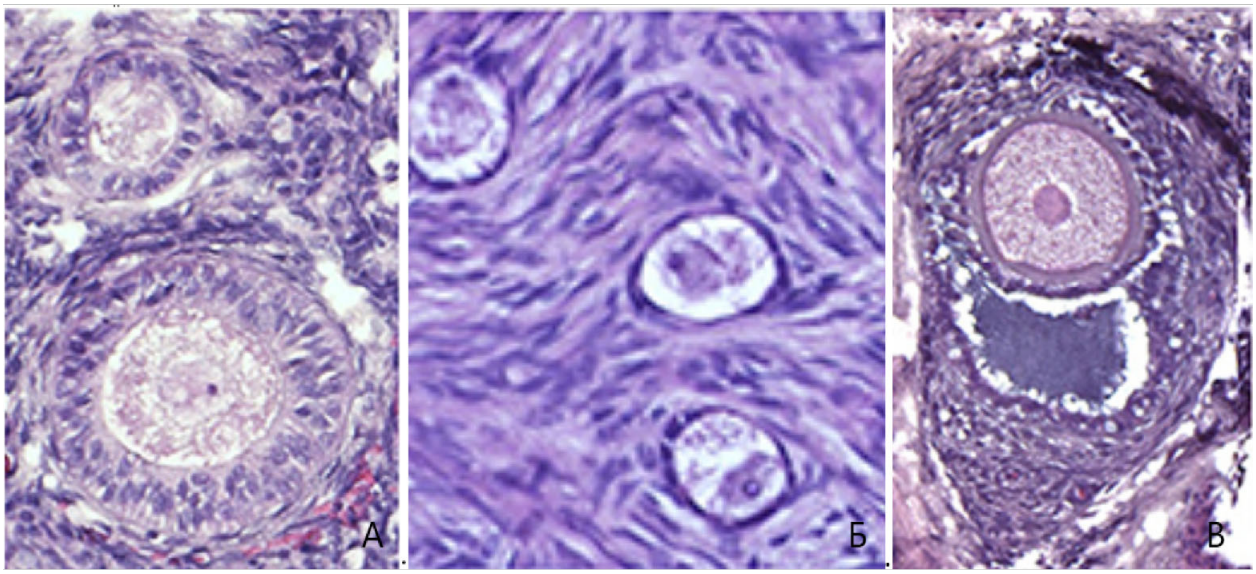


Рис. 2. Фолікули яєчника сук після лікування (А – 1-ї дослідної групи, Б – 2-ї, В –3-ї)

Фолікули первинної та вторинної стадії були в середньому вдвічі більші у собак 1-ї та 3-ї дослідних груп порівняно з хворими суками. Наприклад, первинні фолікули мали середній розмір ~25 мкм у діаметрі, тоді як вторинні фолікули коливаються в середньому від 101,6 мкм до 131,2 мкм, що збігається з нижньою межею розмірів в яєчниках собак.

Оцінка цілісності строми виявила значущу ($P < 0,01$) різницю між тканинами яєчників сук дослідних груп. Однак не було різниці в цілісності строми у зразках яєчників сук. Для порівняння спостерігалося вірогідне зниження кількості примордіальних фолікулів у сук 2-ї дослідної групи порівняно із самками 1-ї та 3-ї дослідних груп. Кількість фолікулів перехідної стадії у гістологічних препаратах, отриманих від сук 2-ї дослідної групи була нижчою порівняно із аналогічними 1-ї та 3-ї дослідних груп ($P < 0,001$).

Первинні фолікули мали подібну тенденцію після застосування Гепатоліка порівняно з використанням Бусереліну ацетату ($P < 0,01$) і комплексного застосування Гепатоліка та Бусереліну ацетату ($P < 0,001$). Не було виявлено істотних відмінностей для вторинної, ранньої антральної або антральної щільності фолікулів між дослідними групами; однак атретичні фолікули пізніх стадій спостерігалися в усіх групах після лікування.

Ефективність проведеного лікування. Ефективність встановлювали за результатами прояву та повноцінності статевих циклів у сук після лікування (табл. 2).

Таблиця 2
Порівняння ефективності лікування сук

Показник	Дослідні групи тварин					
	1 (n = 16)		2 (n = 16)		3 (n = 16)	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Проявили статевий цикл	12	75,00	10	62,50	16	100
Діагностовано щенність	10	62,50	8	50,00	15	93,75
Отримано приплід	9	56,25	8	50,00	14	87,50

Результатом проведеного лікування вважаємо прояв статевого циклу у сук 1-ї дослідної групи склав 75,00 %, що на 12,50 % вище за прояв статевого циклу у сук 2-ї дослідної групи та на 25 % менше за аналогічний показник 3-ї дослідної групи.

При цьому слід вказати, що у 3-1 дослідній групі, де проводили одночасне застосування Бусереліну ацетату 0,1 мл на 1 кг маси тіла внутрішньом'язово та Гепатолік, 8 мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2 р/д 2 дні з кормом отримано найкращий результат. Так, діагностовано щенність у 15 тварин (93,75 %), що вірогідно вище за аналогічний показник у 1-й та 2-й дослідних групах.

Обговорення

Одним і провідних критеріїв, за якими можна стверджувати про ефективність проведеного лікування є відновлення вмісту відповідних біохімічних показників сироватки крові у сук (Dos Santos Silva et al., 2024).

Так, отримано результат вірогідно вищого вмісту сечовини у сироватці крові хворих сук порівняно із здоровими у 1,62 рази. Це також збігається із дослідженнями інших авторів, які вказують на підвищення рівня сечовини у сироватці крові до 8,5 ммоль/л (Jitpean et al., 2014; Filho et al., 2022). Проте більшість авторів схиляється до думки, що підвищення сечовини у сироватці крові вказує на деструктивні процеси у органах статевої системи, нирок чи печінки (Bazzano & Troisi, 2022; Matsenko et al., 2023).

Після проведеного лікування встановлено зниження вмісту сечовини сироватки крові у сук 1-ї дослідної групи, яким застосовували Бусереліну ацетат, проте це зниження було не вірогідним, тоді як у 2-й дослідній групі, де застосовували Гепатолік, зниження вмісту сечовини було достовірним ($P < 0,001$), а в третій дослідній групі, після поєднаного застосування Бусереліну ацетату та Гепатоліку вміст сечовини достовірно не відрінявся від такого у сироватці здорових самок. Це також підтверджується результатами досліджень іноземних авторів (Lavin & Maki, 2023).

Встановлено зниження рівня креатиніну у сук всіх дослідних груп. При цьому у сироватці крові 2-ї та 3-ї дослідних груп вміст цього похідного креатину після лікування знижувався до рівня притаманного здоровим тваринам. Подібним чином діагностували динаміку лужної фосфатази та аспартатамінотрансферази. За нашим припущенням це пов'язано із частковим відновленням гепатоцитів та/або припиненням їх руйнування, що характерно для хронічних запальних процесів, таких як ендометрит чи наслідки піометри. На це вказують дослідження інших авторів. Зокрема, бактеріальний ендотоксин і ліпополісахарид мають численні біологічні характеристики та лежать в основі системних проявів, що спостерігаються при піометрі, і навіть можуть призвести до септичного шоку, який потенційно може бути летальним у самок собак (Pascottini et al., 2023).

Клінічні ознаки, такі як депресія, блювота, збільшення живота та лихоманка, значно частіше переважали у собак із діагнозом закрита піометра шийки матки, ніж відкрита піометра шийки матки. Це спостереження можна пояснити тим фактом, що у собак із закритою піометрою шийки матки перед діагностикою та лікуванням захворювання могло прогресувати довше, що призводило до більш тяжкого захворювання (Yuan et al., 2024).

Хронічна закрита піометра може призвести до септицемії та токсемії, а ризик закритої піометри в 4,78 рази вищий у сук, яким вводили медроксипрогестерону ацетат, ніж у тих, яким не вводили. Ймовірно, це пов'язано з механізмом дії медроксипрогестерону ацетату, який імітує гормон прогестерон і призводить до посилення секреторної активності ендометріальних залоз, проліферації ендометрія, зниження скорочувальної здатності міометрію та закриття шийки матки (Paudel et al., 2023).

Також автори зазначають, що собаки із закритою піометрою мають вищу частоту лейкоцитозу (64 %), лімфоцитозу (72 %) і нейтропенії (64 %) порівняно з собаками з відкритою піометрою. Вища частота лейкоцитозу при закритій піометрі може бути наслідком накопичення гною, який розтягує матку та стимулює імунну систему виробляти більше лейкоцитів (McCallin et al., 2022).

Поряд з цим інші дослідники вказують на те, що значення ALT, ALP і AST були збільшені у понад 50 % сук з піометрою. Стрес і пошкодження серця, печінки, нирок і кісткового мозку можуть бути причиною підвищення значень АСТ, ЛФ і АЛТ, причому хронічний характер захворювання, включаючи септицемію та ендотоксемію, також, можливо, сприяє цьому підвищенню (Xavier et al., 2024).

Також дослідження інших авторів (McCallin et al., 2021) показало, що 75,6 % собак, інфікованих піометрою, мали гіпоальбумінемію, ймовірно, через системне запалення у відповідь на сепсис і внаслідок порушення функції печінки та нирок, що збігається із результатами наших досліджень.

Встановлено підвищення рівня фосфору, хлору, натрію та кальцію після лікування у 2-й та 3-й дослідних групах. Це на нашу думку пов'язано із відновленням водно-електролітного балансу після проведеного

лікування, зниженням токсичної дії ендогенних токсинів. При цьому застосування аналогу релізинг гормону стимулювало утворення фолікулостимулюючого гормону, що в свою чергу через розвиток великої кількості фолікулів приводило до підвищення вмісту естрогенів. Це в свою чергу приводить по повноцінного прояву статевих циклів та створює оптимальні умови для розвитку сапрофітної мікрофлори в органах статевої системи самок. Це збігається із дослідженням більшості авторів (Pascottini et al., 2023; Dos Santos Silva et al., 2024;Yuan et al., 2024).

Також про спадання запальної реакції свідчить і відсутність С-реактивного білку у сироватці крові самок 3-ї дослідної групи після лікування. На це також вказують роботи більшості дослідників (Vieitez et al., 2022).

Виявлено відновлення структури яєчників, а саме поява фолікулів на 2-й стадії розвитку, що свідчить про відновлення їх функціонального стану. Це також збігається із результатами досліджень деяких авторів (Ma et al., 2021).

Висновки

1. У неплідних сук встановлено порушення електролітного балансу із зниженням вмісту кальцію до 1,54 ± 0,16 ммоль/л, фосфору – 3,10 ± 0,39 ммоль/л, ознаки хронічного запалення, на що вказувало підвищення вмісту сечовини до 7,25±1,55 ммоль/л, креатиніну – 138,26 ± 12,35 ммоль/л, лужної фосфатази – 134,29 ± 4,93 ммоль/л та АЛТ – до 135,28 ± 6,53 ммоль/л.

2. Після проведеного лікування із одночасним застосуванням Бусереліну ацетату (0,4 мкг діючої речовини або 0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'язово та Гепатоліку, 8 мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2 р/д 2 дні з кормом встановлено відновлення водно-електролітного балансу та зниження запальної реакції.

3. У сук 1-ї дослідної групи ефективність лікування (виявлено щенність) скала 62,50 %, у самок 2-ї дослідної групи – 50,00 %, у тварин 3-ї дослідної групи – 93,75 %.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів

References

Bazzano, M., & Troisi, A. (2022). Diagnostic and Therapeutic Advancements in the Field of Animal Reproduction. Animals : an open access journal from MDPI, 12(11), 1457. DOI: 10.3390/ani12111457.

Camozzi, M. G. M., Saturnino, K. C., Machado, M. R. F., Gastal, G. D. A., Moreira, C. N., & Alves, B. G. (2023). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra syndrome impairs the preantral follicle reserve in domestic bitches (Canis familiaris). Reproductive biology, 23(4), 100813. DOI: 10.1016/j.repbio.2023.100813.

Domosławska, A., & Zduńczyk, S. (2021). Reversible infertility in male dog following prolonged treatment of Malassezia dermatitis with ketoconazole. Acta veterinaria Scandinavica, 63(1), 50. DOI: 10.1186/s13028-021-00616-9.

Dos Santos Silva, L. A., Trautwein, L. G. C., Hidalgo, M. M. T., de Almeida, A. B. M., Greghi, J. R., Sambatti, N. R., Silva, V. W., da Costa Flaiban, K. K. M., & Martins, M. I. M. (2024). Renal biomarkers, clinical parameters, and renal Doppler velocimetry in bitches with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 59(1), e14518. DOI: 10.1111/rda.14518.

Egloff, S., Reichler, I. M., Kowalewski, M. P., Keller, S., Goericke-Pesch, S., & Balogh, O. (2020). Uterine expression of smooth muscle alpha- and gamma-actin and smooth muscle myosin in bitches diagnosed with uterine inertia and obstructive dystocia. Theriogenology, 156, 162–170. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.06.033.

Filho, R. R. D. R., Brito, M. M., Faustino, T. G., Almeida, L. L., Gardés, T. P., Leite, R. F., & Vannucchi, C. I. (2020). Clinical Changes and Uterine Hemodynamic in Pyometra Medically Treated Bitches. Animals : an open access journal from MDPI, 10(11), 2011. DOI: 10.3390/ani10112011.

Hagman, R. (2023). Pyometra in Small Animals 3.0. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 53(5), 1223–1254. DOI: 10.1016/j.cvsm.2023.04.009.

Hollinshead, F., & Krekeler, N. (2016). Pyometra in the queen: To spay or not to spay?. Journal of feline medicine and surgery, 18(1), 21–33. DOI: 10.1177/1098612X15623114.

Jitpean, S., Ström-Holst, B., Emanuelson, U., Höglund, O. V., Pettersson, A., Alneryd-Bull, C., & Hagman, R. (2014). Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. BMC veterinary research, 10, 6. DOI: 10.1186/1746-6148-10-6.

Karadağ, M. A., Gram, A., Schäfer-Somi, S., Aslan, S., & Kaya, D. (2024). Expression of GnRH, Kisspeptin, and Their Specific Receptors in the Ovary and Uterus in Deslorelin-Treated Late-Prepubertal Bitches. Veterinary sciences, 11(12), 591. DOI: 10.3390/vetsci11120591.

Kim, J., Lee, N., Kim, Y., Choi, J., & Yoon, J. (2024). Diagnostic value of ultrasonography in identifying unilateral ovarian luteoma in a dog. Open veterinary journal, 14(3), 930–936. DOI: 10.5455/OVJ.2024.v14.i3.22.

Lansubsakul, N., Sirinarumitr, K., Sirinarumitr, T., Imsilp, K., Wattananit, P., Supanrung, S., & Limmanont, C. (2022). First report on clinical aspects, blood profiles, bacterial isolation, antimicrobial susceptibility, and histopathology in canine pyometra in Thailand. Veterinary world, 15(7), 1804–1813. DOI: 10.14202/vetworld.2022.1804-1813.

Lavin, L. E., & Maki, L. C. (2023). Antimicrobial use in the surgical treatment of canine pyometra: A questionnaire survey of Arizona-licensed veterinarians. Veterinary medicine and science, 9(3), 1124–1133. DOI: 10.1002/vms3.1130.

Ma, L. Y., Heng, H. G., Chia, M. Y., Cheng, F. P., Lin, C. C., & Chen, K. S. (2021). Ultrasonographic appearance of pseudo-placentational endometrial hyperplasia in a dog. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 62(6), e58–e62. DOI: 10.1111/vru.12866.

Matsenko, O., Sobakar, Yu., Furda, I., Shchepetilnikov,Yu., & Ilyina, O. (2023). Biochemical indexes of blood serum of dog's with hyperadrenocorticism. Scientific Progress & Innovations, 26(1), 67–71. DOI: 10.31210/spi2023.26.01.11.

Mattei, C., Fabbi, M., & Hansson, K. (2018). Radiographic and ultrasonographic findings in a dog with emphysematous pyometra. Acta veterinaria Scandinavica, 60(1), 67. DOI: 10.1186/s13028-018-0419-z.

McCallin, A. J., Hough, V. A., & Kreisler, R. E. (2021). Pyometra Management Practices in the High Quality, High Volume Spay-Neuter Environment. Topics in companion animal medicine, 42, 100499. DOI: 10.1016/j.tcam.2020.100499.

McCallin, A. J., Turner, J. W., & Kreisler, R. E. (2022). Pyometra Management in the Private Practice Setting. Topics in companion animal medicine, 50, 100695. DOI: 10.1016/j.tcam.2022.100695.

Moxon, R., Dutton Worsfold, R., Davis, J., Adams, W., & England, G. C. W. (2023). Luteal phase decrease in packed cell volume in healthy non-pregnant and pregnant bitches. Veterinary medicine and science, 9(5), 1989–1997. DOI: 10.1002/vms3.1195.

Nogueira Aires, L. P., Gasser, B., Silva, P., Del'Aguila-Silva, P., Yamada, D. I., Carneiro, R. K., Bressianini Lima, B., Padilha-Nakaghi, L. C., Ramirez Uscategui, R. A., Spada, S., Russo, M., & Rossi Feliciano, M. A. (2022). Ovarian contrast-enhanced ultrasonography and Doppler fluxometry in bitches during the postovulatory estrus and corpora lutea formation. Theriogenology, 194, 162–170. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.10.009.

Pacheco, M. O., Gerzenshtein, I. K., Stoppel, W. L., & Rinaldi-Ramos, C. M. (2024). Advances in Vascular Diagnostics using Magnetic Particle Imaging (MPI) for Blood Circulation Assessment. Advanced healthcare materials, 13(23), e2400612. DOI: 10.1002/adhm.202400612.

Pascottini, O. B., Aurich, C., England, G., & Grahofer, A. (2023). General and comparative aspects of endometritis in domestic species: A review. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 58 Suppl 2, 49–71. DOI: 10.1111/rda.14390.

Paudel, M., Kafle, S., Gompo, T. R., Khatri, K. B., & Aryal, A. (2023). Microbiological and hematological aspects of canine pyometra and associated risk factors. Heliyon, 9(12), e22368. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22368.

Perez-Garcia, L. F., Dolhain, R. J. E. M., Vorstenbosch, S., Bramer, W., van Puijenbroek, E., Hazes, J. M. W., & Te Winkel, B. (2020). The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. Human reproduction update, 26(6), 961–1001. DOI: 10.1093/humupd/dmaa022.

Quartuccio, M., Liotta, L., Cristarella, S., Lanteri, G., Ieni, A., D'Arrigo, T., & De Majo, M. (2020). Contrast-Enhanced Ultrasound in Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch: A Preliminary Study. Animals : an open access journal from MDPI, 10(8), 1368. DOI: 10.3390/ani10081368.

Rodrigues da Rosa Filho, R., Morales Brito, M., Gomes Faustino, T., Lima de Almeida, L., Correia Manoel, V., Cogliati, B., & Vannucchi, C. I. (2021). Prostaglandin and antigestagen in pyometra bitches: vascular and stereological effect. Reproduction & fertility, 2(2), 95–105. DOI: 10.1530/RAF-20-0020.

Rybska, M., Billert, M., Skrzypski, M., Kubiak, M., Woźna-Wysocka, M., Łukomska, A., Nowak, T., Błaszczyk-Cichoszewska, J., Pomorska-Mól, M., & Wąsowska, B. (2022). Canine cystic endometrial hyperplasia and pyometra may downregulate neuropeptide phoenixin and GPR173 receptor expression. Animal reproduction science, 238, 106931. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2022.106931.

Santana, C. H., Santos, D. O., Trindade, L. M., Moreira, L. G., Paixão, T. A., & Santos, R. L. (2020). Association of Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia and Pyometra in Dogs. Journal of comparative pathology, 180, 79–85. DOI: 10.1016/j.jcpa.2020.09.002.

Santana, C. H., Souza, M. F., da Silva, L. A., de Souza, L. D. R., Santana, A. M., Oliveira, A. R., da Paixão, T. A., & Santos, R. L. (2024). Predisposing Factors for Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia or Cystic Endometrial Hyperplasia in Dogs and Their Association with Pyometra. Veterinary sciences, 12(1), 1. DOI: 10.3390/vetsci12010001.

Sinagra, L., Orlandi, R., Caspanello, T., Troisi, A., Iannelli, N. M., Vallesi, E., Pettina, G., Bargellini, P., De Majo, M., Boiti, C., Cristarella, S., Quartuccio, M., & Polisca, A. (2023). Contrast-Enhanced Ultrasonography (CEUS) in Imaging of the Reproductive System in Dogs: A Literature Review. Animals : an open access journal from MDPI, 13(10), 1615. DOI: 10.3390/ani13101615.

Vieitez, V., López-Rámis, V., Barrera, R., & Gómez de Segura, I. A. (2022). Serum C-reactive protein and iron levels following gonadectomy are not modified by perioperative administration of robenacoxib to dogs. Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire, 86(1), 40–47. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975221.

Xavier, R. G. C., Santana, C. H., de Castro, Y. G., de Souza, T. G. V., do Amarante, V. S., Santos, R. L., & Silva, R. O. S. (2023). Canine Pyometra: A Short Review of Current Advances. Animals : an open access journal from MDPI, 13(21), 3310. DOI: 10.3390/ani13213310.

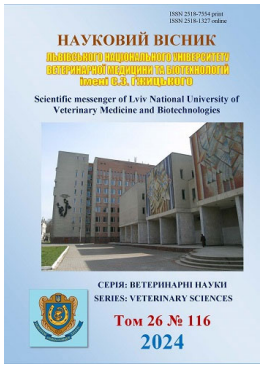
Xavier, R. G. C., Santana, C. H., da Silva, P. H. S., Paraguassú, A. O., Nicolino, R. R., Freitas, P. M. C., Santos, R. L., & Silva, R. O. S. (2024). Association between bacterial pathogenicity, endometrial

histological changes and clinical prognosis in canine pyometra. Theriogenology, 214, 118–123. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2023.10.007.

Yazlık, M. O., Özkan, H., Atalay Vural, S., Kaya, U., Özöner, Ö., Mutluer, İ., Altınbaş, Y. F., & Vural, M. R. (2024). Expression patterns and distribution of aquaporin water channels in cervix as a possible mechanism for cervical patency in bitches affected by pyometra. Theriogenology, 227, 138–143. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2024.07.022.

Yuan, C., Liu, L., Zhao, Y., & Wang, K. (2024). Puerarin inhibits Staphylococcus aureus-induced endometritis through attenuating inflammation and ferroptosis via regulating the P2X7/NLRP3 signalling pathway. Journal of cellular and molecular medicine, 28(14), e18550. DOI: 10.1111/jcmm.18550.

Zdunczyk, S., & Domoslawska, A. (2022). Effect of drugs on fertility in male dogs: A review. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 57(9), 949–956. DOI: 10.1111/rda.14173.



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11647
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:616.98:579

Immunoreactivity of the rabbit organism during aerosol disinfection with the experimental biocide “RabbitDez” in the presence of animals

I. V. Romazan✉, I. B. Turko

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 12.11.2024
Received in revised form 12.12.2024
Accepted 13.12.2024

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.: +38-098-298-86-25
E-mail: romazanirina317@gmail.com

Romazan, I. V., & Turko, I. B. (2024). Immunoreactivity of the rabbit organism during aerosol disinfection with the experimental biocide “RabbitDez” in the presence of animals. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 325–333. doi: 10.32718/nvlvet11647

Aerosol disinfection in the presence of animals, especially in rabbit farms, is a promising direction, since it is accompanied by a significant economic effect. In addition, the use of aerosol as a method of introducing not only preventive biocides, but also stimulants of metabolic processes and protective reactions of the body into the animal body is interesting. The aim of the work was to investigate the effect of the experimental biocide “RabbitDez” based on polyhexamethyleneguanidine, dimexide, and nanoaquachelates Ag and Ge on the immunity of rabbits during aerosol disinfection in the presence of animals. The study was conducted on Termon white rabbits. The experiment consisted of a control and four experimental groups of 10 rabbits each: in experimental group 1, animals were subjected to aerosol disinfection in the presence of animals with the prototype “Zoodizin”, in group 2 – with an experimental version of the developed disinfectant containing polyhexamethyleneguanidine and dimexide, in group 3 – with an experimental version of the developed disinfectant containing polyhexamethyleneguanidine, dimexide and Ag nanoaquachelates, in group 4 – with an experimental version of the developed disinfectant containing polyhexamethyleneguanidine, dimexide and Ag and Ge nanoaquachelates (the final version of the developed biocide “RabbitDez”), and the control group of rabbits was not disinfected. Aerosol disinfection in the presence of rabbits was carried out weekly for 3 months. During the period of 2, 2.5, and 3 months of rabbit breeding, blood was collected, and the total number of lymphocytes and their subclasses, the number of total immunoglobulins and their subclasses, the bactericidal and lysozyme activity of blood serum, the phagocytic activity of neutrophils, and the phagocytic index were determined. As a result of the research, it was found that only the application of the experimental disinfectant “RabbitDez” with immunoprotective components (nanoaquahemates Ag and Ge) during aerosol disinfection in the presence of animals contributed to the response of the cellular immunity of rabbits, which was manifested by a probable increase in the number of lymphocytes by 16.2 % ($P < 0.01$), T-lymphocytes by 10.0 % ($P < 0.05$), B-lymphocytes by 16.5 % ($P < 0.05$), T-helpers by 10.2 % ($P < 0.001$), 0-cells by 14.1 % ($P < 0.01$), phagocytic activity by 12.1 % ($P < 0.05$), phagocytic index by 10.0 % ($P < 0.01$) and a decrease in the number of T-suppressors by 12.7 % ($P < 0.01$). Changes in the humoral immunity of rabbits under these conditions were manifested by a probable increase in the level of γ- and β-globulins by 13.6 % ($P < 0.01$) and 18.9 % ($P < 0.05$), respectively, within the normal range, the total number of immunoglobulins by 11.0 % ($P < 0.05$), Ig G, M and A by 9.9 % ($P < 0.05$), 13.9 % ($P < 0.05$) and 13.7 % ($P < 0.05$), and the absence of probable changes in the level of CIC and seromucoids. At the same time, the level of BASK and LASK increased within the normal range by 11.3 % ($P < 0,01$) and 12.4 % ($P < 0.05$), respectively.

Key words: *rabbit farming, aerosol disinfection, nanoaquachelates, germanium, argentum, cellular immunity, humoral immunity, nonspecific immune factors.*

Імунореактивність організму кролів за аерозольної дезінфекції експериментальним біоцидом “РабітДез” в присутності тварин

І. В. Ромазан✉, І. Б. Турко

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна

Проведення аерозольної дезінфекції за присутності тварин особливо в кролегосподарствах є перспективним напрямком, оскільки він супроводжується значним економічним ефектом. Окрім цього, цікавим є застосування аерозолю як способу введення в організм тварин не тільки профілактичих біоцидів, але і стимуляторів метаболічних процесів та захисних реакцій організму. Метою роботи було дослідити дію експериментального біоциду “РабітДез” на основі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag і Ge на імунітет кролів за аерозольної дезінфекції в присутності тварин. Дослідження проводили на кролях Термонської білої породи. В експерименті було сформовано контрольну та чотири дослідні групи по 10 кролів у кожній: в 1 експериментальній групі тварин проводили аерозольну дезінфекцію в присутності тварин прототипом “Зоодізін”, в 2 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину та димексиду, в 3 групі – у складі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag, в 4 групі – у складі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag і Ge (остаточний варіант розроблюваного біоциду “РабітДез”). Контрольна група кролів не піддавалася дезінфекції. Аерозольна дезінфекція в присутності кролів проводилась щотижнево протягом 3 місяців. У період 2, 2,5 та 3 місяців вирощування кролів відбирали кров та проводили визначення загальної кількості лімфоцитів та їх підкласів, кількість загальних імуноглобулінів і їх підкласів, бактерицидну та лізоцимну активність сироватки крові, фагоцитарну активність нейтрофілів, фагоцитарний індекс. В результаті досліджень встановлено, що лише затосування експериментального деззасобу «РабітДез» з імунопротективними компонентами (наноаквахематами Ag і Ge) при аерозольній дезінфекції в присутності тварин сприяло реагуванню клітинної ланки імунітету кролів, що проявлялось вірогідним в межах норми збільшенням кількості лімфоцитів на 16,2 % ($P < 0,01$), Т-лімфоцитів на 10,0 % ($P < 0,05$), В-лімфоцитів на 16,5 % ($P < 0,05$), Т-хелперів на 10,2 % ($P < 0,001$), 0-клітини на 14,1 % ($P < 0,01$), фагоцитарна активність на 12,1 % ($P < 0,05$), фагоцитарний індекс на 10,0 % ($P < 0,01$) і зменшенням кількості Т-супресорів на 12,7 % ($P < 0,01$). Зміни в гуморальній ланці імунітету кролів за цих умов проявлялись вірогідним в межах норми зростанням рівня γ- і β-глобулінів відповідно на 13,6 % ($P < 0,01$) і 18,9 % ($P < 0,05$), загальної кількості імуноглобулінів на 11,0 % ($P < 0,05$), Ig G, M і A відповідно на 9,9 % ($P < 0,05$), 13,9 % ($P < 0,05$) і 13,7 % ($P < 0,05$) і відсутністю вірогідних змін у рівні ЦІК і серомукоїдів. При цьому зростає в межах норми рівень БАСК і ЛАСК відповідно на 11,3 % ($P < 0,01$) і 12,4 % ($P < 0,05$)..

Ключові слова: *кролівництво, аерозольна дезінфекція, наноаквахелати, германій, аргентум, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, неспецифічні фактори імунітету.*

Вступ

Проведення аерозольної дезінфекції за присутності тварин особливо в кролегосподарствах є перспективним напрямком, оскільки він супроводжується значним економічним ефектом. Окрім цього, цікавим є застосування аерозолю як способу введення в організм тварин не тільки біоцидів, але і стимуляторів метаболічних процесів та захисних реакцій організму.

Цікавим в цьому плані є досвід застосування аерозольної терапії з використанням наноаквахелатів мікроелементів в присутності тварин для профілактики чи лікування хвороб, що є надзвичайно ефективним методом для збереження поголів’я тварин, покращення біохімічних та імунологічних показників крові і як результат підвищення рентабельності виробництва. Вивчаючи біологічно активні мікроелементи перспективним в цьому плані виявився Германій – мікроелемент, що підвищує функціонування імунної системи, бореться з онкологічними хворобами, має знеболювальну дію тощо. Мікроелемент був відкритий 1868 році німецьким хіміком К. Вінклером, в організм надходить з кормом, всмоктується в кишечнику (Wen et al., 2000; Lee et al., 2004; Avdosieva, 2015; Panko & Nishchemenko, 2018).

В організмі мікроелемент знаходиться у всіх тканинах та органах і виконує такі функції: стимулює роботу імунної системи шляхом вироблення макрофагів та специфічних факторів резистентності, запобігає утворенню пухлин та метастазів, володіє сильною протигрибковою, противірусною, протибактеріальною активністю, через продукування інтерферону, прискорює загоєння ран та опіків, має протизапальну дію, підвищує резистентність новонароджених тварин, проявляє високу антиоксидантну дію, діє дезінтоксикаційно, бере участь у білковому, жировому, вуглеводному обміні та активізує роботу ферментів тощо (Kuwabara et al., 2002; Zinko & Slivinska, 2015; Seifullina et al., 2015; Wada et al., 2018; Ali et al., 2021; Fedoruk et al., 2022).

Наноаквахелати Германію, а також Срібла володіють вираженою біологічною ефективністю, терапевтичною та профілактичною дією та мають значний стимулюючий вплив на імунну систему, адже стимулюється синтез імуноглобулінів, інтерферонів, інтерлейкінів, вироблення Т-лімфоцитів, NK – клітин та макрофагів тощо (Pi et al., 2013; Kuldonashvili et al., 2016; Fedoruk et al., 2016; Mylostiva, 2017; Zakharchenko et al., 2018; Siwulski et al., 2019; Grushka et al., 2019).

Мета дослідження

Метою роботи було дослідити дію експериментального біоциду “РабітДез” на основі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag і Ge на імунітет кролів за аерозольної дезінфекції в присутності тварин.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили на кролях Термонської білої породи впродовж 3 місяців В експерименті було сформовано контрольну та чотири дослідні групи по 10 кролів у кожній: 1 експериментальній групі тварин проводили аерозольну дезінфекцію прототипом “Зоодізін”, 2 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину та димексиду, 3 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag, 4 групі – експериментальним варіантом розроблюваного деззасобу у складі полігексаметиленгуанідину, димексиду та наноаквахелатів Ag і Ge (остаточний варіант біоциду “РабітДез”) і контрольна група кролів, які не піддавалася дезінфекції.

Аерозольна обробка деззасобами “РабітДез” та «Зоодізін» проводилась робочими розчинами 2 % концентрації протягом 30 хв. Аерозольну обробку проводили за допомогою генератора холодного туману “Stif Germany CFM-5” згідно настанови щотижнево протягом 3 місяців.

Після аерозольної дезінфекції кролятників вказаними деззасобами з крайової вени вуха у період 2, 2,5 та 3 місяців вирощування кролів відбирали кров та проводили імунологічні дослідження, а саме: визначення загальної кількості лімфоцитів та їх підкласів (Ig A, M, G), концентрацію циркулюючих імунних комплексів, кількість серомукоїдів, бактерицидну та лізоцимну активність сироватки крові, фагоцитарну активність нейтрофілів, фагоцитарний індекс за методиками описаними (Vlizlo et al., 2012).

Таблиця 1

Схема вивчення впливу деззасобів з імунопротективними компонентами на організм кролів

Дослідні групи	Дезінфектанти	Період застосування, міс.	Термін дослідження, міс.		
		3	2	2,5	3
		Кількість кролів для дослідження			
К	–	10			
I	Прототип “Зоодізін”	10			
II	ПГМГ+ДМ	10			
III	ПГМГ+ДМ+НХ Ag	10			
IV	Деззасіб “РабітДез” (ПГМГ+ДМ+НХ Ag+НХ Ge)	10			

Результати та їх обговорення

В результаті досліджень лімфоцитів і їх субпопуляцій (табл. 2) встановлено, що у кролів контрольної групи, які не піддавались дезінфекції експериментальним деззасобом “РабітДез”, рівень лімфоцитів був у межах 35,34–36,21 % у всі терміни досліджень.

Застосування прототипу “Зоодізіну” (1 дослідна група) та дезінфектанта у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група) не спричиняло вірогідних змін у концентрації лімфоцитів.

У кролів 3 дослідної групи, які були в умовах застосування випробуваного дезінфектанту у складі ПГМГ, димексид та наноаквахелат Ag, встановлено зростання рівня лімфоцитів до 39,95 ± 1,39 % через 2 місяці застосування, до 40,95 ± 1,46 % ($P < 0,05$) через 2,5 місяців і до 40,82 ± 1,28 % ($P < 0,05$) через 3 місяці застосування. При цьому вірогідні зміни спостерігались у вмісті лімфоцитів кролів через 2,5 і 3 місяці застосування експериментальної композиції дезінфектанту.

Таблиця 2

Рівень загальних, Т- і В-лімфоцитів крові кролів за дезінфекції засобом “РабітДез” та прототипом “Зоодізін” (M ± m, n = 10)

Група	Термін	Лімфоцити, %	Т –лімфоцити, %	В-лімфоцити, %
К	2 міс.	36,21 ± 1,31	54,43 ± 1,54	16,24 ± 0,92
	2,5 міс.	35,34 ± 1,30	54,81 ± 1,59	16,22 ± 0,93
	3 міс.	35,68 ± 1,28	55,12 ± 1,49	16,24 ± 0,88
I	2 міс.	35,48 ± 1,39	54,44 ± 2,01	16,21 ± 0,94
	2,5 міс.	37,82 ± 1,10	55,63 ± 1,44	16,43 ± 0,98
	3 міс.	39,42 ± 1,45	56,26 ± 1,41	16,58 ± 0,99
II	2 міс.	36,51 ± 1,96	54,18 ± 2,04	15,86 ± 0,86
	2,5 міс.	37,15 ± 1,35	55,19 ± 2,02	16,63 ± 0,87
	3 міс.	37,28 ± 1,24	55,53 ± 1,47	16,59 ± 0,92
III	2 міс.	39,95 ± 1,39	59,75 ± 1,56*	18,44 ± 0,89*
	2,5 міс.	40,95 ± 1,46*	59,93 ± 1,52*	18,56 ± 0,84
	3 міс.	40,82 ± 1,28*	59,44 ± 1,46	18,62 ± 0,86**
IV	2 міс.	40,25 ± 1,36*	60,98 ± 1,65**	18,79 ± 0,89*
	2,5 міс.	40,54 ± 1,45*	60,33 ± 1,48*	18,89 ± 0,83*
	3 міс.	41,45 ± 1,46**	60,61 ± 1,36*	18,92 ± 0,87*

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$

Додаткове внесення до складу дезінфектанта "РабітДез" наноаквахелату Ge сприяло вірогідним змінам вмісту лейкоцитів в усі дослідні періоди, а саме: після 2 місяців застосування рівень лімфоцитів зріс до 40,25 ± 1,36 % (P < 0,05), після 2,5 місяців – до 40,54 ± 1,45 % (P < 0,05) і після 3 місяців – до 41,45 ± 1,46 % (P < 0,01).

Подібні динамічні зміни спостерігали і стосовно Т- і В-лімфоцитів, які також стосувались лише кролів 3 і 4 дослідних груп. При цьому варто відзначити, що зростання рівня Т- і В-лімфоцитів було суттєвішим при застосуванні в складі дезінфектанту обох наноаквахелатів Ag і Ge (4 дослідна група).

Зокрема, при наявності в складі дезінфектанту лише ПГМГ, димексиду і наноаквахедатів Ag (3 дослідна група) рівень Т-лімфоцитів зростав уже на 2 та на 2,5 місячному застосуванні відповідно до 59,75 % (P < 0,05) та до 59,93 % (P < 0,05). На 3 місяці застосування рівень Т-лімфоцитів теж був вищим у порівнянні з контролем проте вірогідність не була встановлена. Вірогідно вищими були показники вмісту В-лімфоцитів кролів порівняно з контрольними тваринами, окрім даних після 2,5 місячного застосування вказаної композиції дезінфектанту, хоча тенденційно рівень В-лімфоцитів тут теж був вищим.

За додаткового внесення у склад дезінфектанту наноаквахелатів Ge (4 дослідна група) кількість Т- і В-лімфоцитів надалі зростали проте не виходила за межі фізіологічної норми. А саме: рівень Т-лімфоцитів на 2, 2,5 і 3 місяці застосування біоциду зріс до 60,98 % (P < 0,01), 60,33 % (P < 0,05) та 60,61 ± 1,36 % (P < 0,05), а В-лімфоцитів до 18,79 ± 0,89 % (P < 0,05), 18,89 ± 0,83 % (P < 0,05) та 18,92 ± 0,87 % (P < 0,05) відповідно.

Порівняльна дія експериментальних дезінфектантів на рівень Т-хелперів, Т-супресорів і 0-клітин у крові кролів представлено у таблиці 3. Так у тварин контрольної групи вміст 0-клітин був в межах 25,28 - 25,71 %, Т-хелперів – 30,70 – 30,80 % і Т-супресорів – 25,84 – 25,90 % відповідно.

Таблиця 3

Динаміка рівня Т-хелперів, Т-супресорів і 0-клітин крові кролів за дезінфекції засобом "РабітДез" та прототипом "Зоодізін" (M ± m, n = 10)

Група	Термін	0-клітини, %	Т-хелпери, %	Т-супресори, %
К	2 міс.	25,34 ± 0,77	30,70 ± 0,25	25,90 ± 0,65
	2,5 міс.	25,28 ± 0,65	30,80 ± 0,31	25,84 ± 0,48
	3 міс.	25,71 ± 0,45	30,73 ± 0,44	25,88 ± 0,64
I	2 міс.	25,65 ± 0,80	30,75 ± 0,55	25,87 ± 0,58
	2,5 міс.	26,15 ± 0,77	30,94 ± 0,72	25,35 ± 0,78
	3 міс.	25,32 ± 0,76	30,10 ± 0,91	24,70 ± 0,84
II	2 міс.	25,83 ± 0,84	30,79 ± 0,53	25,90 ± 0,90
	2,5 міс.	25,21 ± 0,89	30,85 ± 0,67	25,98 ± 0,72
	3 міс.	25,55 ± 0,85	30,89 ± 0,59	26,15 ± 0,75
III	2 міс.	27,94 ± 0,70*	31,97 ± 0,64*	23,85 ± 0,68*
	2,5 міс.	28,22 ± 0,95*	32,17 ± 0,43*	23,65 ± 0,65*
	3 міс.	28,45 ± 0,80**	32,20 ± 0,47*	23,55 ± 0,72*
IV	2 міс.	28,86 ± 0,70**	32,03 ± 0,49*	22,86 ± 0,74**
	2,5 міс.	28,92 ± 0,95**	32,84 ± 0,66*	22,75 ± 0,97*
	3 міс.	29,33 ± 0,87**	33,87 ± 0,67***	22,60 ± 0,87**

Примітка: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

За застосування прототипу "Зоодізін" (1 дослідна група) рівень 0-клітин не піддавався впливу дезінфектанта, оскільки достовірних змін не було встановлено. Відсутність впливу дезінфектанта у складі ПГМГ та димексиду на вміст 0-клітин теж спостерігався у кролів 2 дослідної групи. Їх рівень був в межах 25,21 – 25,83 % у всі дослідні періоди.

Проте у кролів 3 та 4 дослідних груп, які були піддані аерозольній дезінфекції засобами у складі відповідно ПГМГ і димексиду та ПГМГ, димексиду та наноаквахелатів Ag рівень 0-клітин крові кролів був вірогідно вищим у всі дослідні періоди. Так у тварин 3 групи на 2 місяць експерименту вміст 0-клітин зростав до 27,94 ± 0,70 % (P < 0,05), на 2,5 місяці – до 28,22 ± 0,95 % (P < 0,05) і на 3 місяці – до 28,45 ± 0,80 % (P < 0,01), а у кролів 4 групи до 28,86 ± 0,70 % (P < 0,01), 28,92 ± 0,95 % (P < 0,01) та 29,33 ± 0,87 % (P < 0,01) відповідно на 2, 2,5 і 3 місяці дослідження.

Варто зауважити, що відсутність вірогідних змін також встановлено у рівні Т- хелперів і Т- супресорів при застосуванні прототипу "Зоодізін" та дезінфектанта у складі ПГМГ та димексиду (1 і 2 дослідні групи). При цьому вміст Т-хелперів коливався в межах 30,10 – 30,94 % , а Т-супресорів – 24,70 – 25,98 %.

Додаткове ж введенням до складу дезінфектанта наноаквахелатів Ag і Ge (3 і 4 дослідні групи) спричинило вірогідне зростання рівня Т-хелперів. Зокрема, у тварин 3 групи на 2 місяць експерименту вміст Т-хелперів зростав до 31,97 ± 0,64 % (P<0,05), на 2,5 місяці – до 32,17 ± 0,43 % (P < 0,05) і на 3 місяці – до 32,20 ± 0,47 % (P < 0,05), а у кролів 4 групи до 32,03 ± 0,49 % (P < 0,05), 32,84 ± 0,66 % (P < 0,01) та 33,87 ± 0,67 % (P < 0,001) відповідно на 2, 2,5 і 3 місяці дослідження.

Проте, протилежна динаміка спостерігалась відносно концентрації Т-супресорів у крові кролів за додаткового введенням до складу дезінфектанта наноаквахелатів Ag і Ge відповідно для тварин 3 і 4 дослідних груп. Так у кролів 3 групи на 2 місяць експерименту вміст Т-супресорів знижувався до 23,85 ± 0,68 %

(P < 0,05), на 2,5 місяці – до 23,65 ± 0,65 % (P < 0,05) і на 3 місяці – до 23,55 ± 0,72 % (P < 0,05), а у кролів 4 групи до 22,86 ± 0,74 % (P < 0,01), 22,75 ± 0,97 % (P < 0,05) та 22,60 ± 0,87 % (P < 0,01) відповідно на 2, 2,5 і 3 місяці дослідження. При цьому рівень досліджуваних імунокомпетентних клітин не виходив за межі норми.

В результаті проведених досліджень гуморальної ланки імунітету кролів (табл. 4) було встановлено, що рівень гама-глобулінів у крові кролів контрольної групи у всі періоди дослідження перебував в межах 17,60–18,22 %.

Застосування в процесі дезінфекції прототипом "Зоодізін" (1 дослідна група) не спричиняло вірогідних змін вмісту гама-глобулінів, який перебував на рівні 17,26–18,32 %. Аналогічна відсутність вірогідних змін у рівні гама-глобулінів прослідковувалась за застосування в якості дезінфектанта біоциду у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група). За цих умов вміст гама-глобулінів був у межах 17,41–18,33 %.

Вірогідні ж зміни у концентрації гама-глобулінів крові дослідних кролів у всі періоди експерименту можна було спостерігати у тварин 3 та 4 дослідних груп. А саме, за додаткового включення до складу деззасобу наноаквахелатів Ag (3 дослідна група) рівень гама-глобулінів зростав до 19,20 ± 0,40 % (P < 0,05) через 2 місяці застосування дезінфектанту, до 19,52 ± 0,31 % (P < 0,05) через 2,5 місяці та до 19,55 ± 0,42 % (P < 0,05) через 3 місяці.

За використання повнокомпонентного деззасобу "РабітДез" у складі ПГМГ, димексиду, наноаквахелатів Ag і Ge збільшення концентрації гама-глобулінів крові дослідних кролів було більш вираженим. Зокрема, рівень цих імунних протеїнів через 2 місяці проведення дезінфекції зріс до 20,35 ± 0,53 % (P < 0,01), через 2,5 місяці – до 20,06 ± 0,64 % (P < 0,05) і через 3 місяці – до 20,12 ± 0,41 % (P < 0,01).

Таблиця 4

Динаміка вмісту імунокомпетентних білки крові кролів за дезінфекції засобом "РабітДез" та прототипом "Зоодізін" (M ± m, n = 10)

Група	Термін	Гама-глобуліни, %	Бета-глобуліни, %	Серомукоїди, мг/см^3
К	2 міс.	17,60 ± 0,61	9,91 ± 0,40	0,24 ± 0,02
	2,5 міс.	18,22 ± 0,45	10,10 ± 0,35	0,23 ± 0,04
	3 міс.	17,71 ± 0,54	10,05 ± 0,33	0,22 ± 0,03
I	2 міс.	17,26 ± 0,62	10,33 ± 0,51	0,25 ± 0,05
	2,5 міс.	18,32 ± 0,59	11,25 ± 0,34	0,24 ± 0,03
	3 міс.	17,54 ± 0,80	10,96 ± 0,44	0,26 ± 0,04
II	2 міс.	17,75 ± 0,68	10,14 ± 0,49	0,23 ± 0,02
	2,5 міс.	18,33 ± 0,76	10,53 ± 0,37	0,24 ± 0,03
	3 міс.	17,41 ± 0,61	11,16 ± 0,39	0,25 ± 0,03
III	2 міс.	19,20 ± 0,40*	11,35 ± 0,42*	0,25 ± 0,05
	2,5 міс.	19,52 ± 0,31*	11,44 ± 0,41	0,24 ± 0,04
	3 міс.	19,55 ± 0,42*	11,59 ± 0,45*	0,23 ± 0,03
IV	2 міс.	20,35 ± 0,53**	11,75 ± 0,59*	0,25 ± 0,02
	2,5 міс.	20,06 ± 0,64*	11,84 ± 0,52*	0,26 ± 0,03
	3 міс.	20,12 ± 0,41**	11,95 ± 0,58*	0,25 ± 0,01

Примітка: * – P < 0,05; ** – P < 0,01

Подібна динамік в часовому діапазоні застосування експериментальних варіантів розроблюваного дезінфектанту та прототипу була встановлена стосовно концентрації бета-глобулінів. Так, у крові експериментальних кролів контрольної, 1 і 2 дослідних груп, які піддавались обробці відповідно прототипом «Зоодізін» та варіантом розроблюваного дезінфектанта на основі ПГМГ та димексиду вміст бета-глобулінів був майже на одному рівні, на що вказує відсутність вірогідних змін. А саме, концентрація цієї імуногенної фракції протеїнів крові була у кролів контрольної групи в межах 9,91-10,10 %, 1 дослідної групи – 10,33–11,25 % та 2 дослідної групи – 10,14–11,16 %.

Проте, у крові дослідних тварин 3 та 4 груп, яких обробляли деззасобом з додатковим включенням відповідно наноаквахелату Ag та комплексу наноаквахелатів Ag та Ge, прослідковується вірогідне зростання рівня бета-глобулінів. А саме, у крові кролів 3 дослідної групи вміст бета-глобулінів зріс через 2 місяці застосування деззасобу до 11,35 ± 0,42 % (P < 0,05), через 2,5 місяці – до 11,44 ± 0,41 % та через 3 місяці – до 11,59 ± 0,45 % (P < 0,05). Проте більш суттєвою була різниця рівня цих протеїнів у кролів 4 дослідної групи, яка відповідно періодів дослідження становила 11,75 ± 0,59 % (P < 0,05), 11,84 ± 0,52 % (P < 0,05) та 11,95 ± 0,58 % (P < 0,05).

Варто зазначити, що у всі періоди досліджень у кролів усіх експериментальних груп не встановлено вірогідних змін рівня серомукоїдів порівняно з тваринами контрольної групи, який був в межах 0,22–0,26 мг/см^3.

Неоднозначними за умов досліду були результати досліджень (табл. 5) рівня загальної кількості імуноглобулінів (Ig) та їх підкласів, а також циркулюючих імунних комплексі (ЦІК).

Концентрація загальної кількості імуноглобулінів у крові кролів контрольної групи у всі періоди дослідження була в межах 10,79–10,84 г/л. За використання в якості деззасобу прототипу "Зоодізін" (1 дослідна група) та композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група) вірогі-

дних змін у вмісті загальної кількості імуноглобулінів крові порівняно з тваринами контрольної групи не було встановлено. Їх рівень у крові тварин 1 дослідної групи був в межах 10,84–10,96 г/л, а 2 групи – 10,94–11,09 г/л в часовому діапазоні досліджень.

Додаткове внесення до складу експериментального деззасобу наноаквахелатів Ag (3 дослідна група) спричинило вірогідне збільшення концентрації загальної кількості імуноглобулінів через 2, 2,5 і 3 місяці застосування дезінфектанту відповідно до 11,69 ± 0,25 г/л ($P < 0,05$), 11,64 ± 0,24 г/л ($P < 0,05$) та 11,75 ± 0,28 г/л ($P < 0,05$). Більш суттєвими було підвищення рівня загальних імуноглобулінів крові дослідних кролів 4 групи, де до складу експериментального деззасобу "РабітДез" поряд з наноаквахелатами Ag входили наноаквахелати Ge. Так, через 2 місяці застосування досліджуваного дезінфектанта спостерігали зростання вмісту цих імунних протеїнів до 11,93 ± 0,36 г/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до 11,99 ± 0,34 г/л ($P < 0,05$) і через 3 місяці – до 11,98 ± 0,41 г/л ($P < 0,05$).

Таблиця 5

Динаміка кількості імуноглобулінів та ЦІК крові кролів за дезінфекції засобом "РабітДез" та прототипом "Зоодізін" (M ± m, n = 10)

Група	Термін	Загальна кількість Ig, г/л	Ig G, г/л	Ig M, г/л	Ig A, г/л	ЦІК, мг/см^3
К	2 міс.	10,84 ± 0,28	7,75 ± 0,26	2,06 ± 0,05	1,03 ± 0,03	0,09 ± 0,01
	2,5 міс.	10,81 ± 0,26	7,78 ± 0,23	2,09 ± 0,04	0,94 ± 0,04	0,07 ± 0,02
	3 міс.	10,79 ± 0,27	7,75 ± 0,25	2,02 ± 0,06	1,02 ± 0,03	0,10 ± 0,01
I	2 міс.	10,84 ± 0,26	7,71 ± 0,31	2,02 ± 0,05	1,11 ± 0,05	0,07 ± 0,01
	2,5 міс.	10,87 ± 0,24	7,82 ± 0,23	2,08 ± 0,06	0,97 ± 0,04	0,10 ± 0,02
	3 міс.	10,96 ± 0,27	7,84 ± 0,32	2,10 ± 0,6	1,02 ± 0,05	0,11 ± 0,02
II	2 міс.	11,05 ± 0,35	8,02 ± 0,32	2,11 ± 0,07	0,92 ± 0,03	0,12 ± 0,02
	2,5 міс.	11,09 ± 0,38	7,95 ± 0,29	2,10 ± 0,06	1,04 ± 0,03	0,11 ± 0,02
	3 міс.	10,94 ± 0,26	7,94 ± 0,26	2,09 ± 0,05	0,91 ± 0,04	0,09 ± 0,01
III	2 міс.	11,69 ± 0,25*	8,44 ± 0,20*	2,12 ± 0,07	1,13 ± 0,03*	0,08 ± 0,01
	2,5 міс.	11,64 ± 0,24*	8,46 ± 0,25	2,06 ± 0,06	1,12±0,05*	0,08 ± 0,02
	3 міс.	11,75 ± 0,28*	8,53 ± 0,26*	2,11 ± 0,04	1,11 ± 0,04*	0,11 ± 0,01
IV	2 міс.	11,93 ± 0,36*	8,55 ± 0,25*	2,23 ± 0,06*	1,15 ± 0,04*	0,09 ± 0,02
	2,5 міс.	11,99 ± 0,34*	8,53 ± 0,23*	2,32 ± 0,06**	1,14 ± 0,06*	0,08 ± 0,03
	3 міс.	11,98 ± 0,41*	8,52 ± 0,22*	2,30 ± 0,07**	1,16 ± 0,04*	0,09 ± 0,01

Примітка: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$

Динамічні зміни вмісту загальної кількості імуноглобулінів за застосування дезінфектантів відбувались за рахунок їх підкласів. Проте однозначності стосовно усіх підкласів імуноглобулінів у цих змінах не було. Так, у кролів 3 дослідної групи зміни у концентрації загальної кількості імуноглобулінів відбулись за рахунок Ig G та Ig A. А саме, рівень Ig G за 2 місяці застосування деззасобу підвищився до 8,44 ± 0,20 г/л ($P < 0,05$), за 2,5 місяці – до 8,46 ± 0,25 г/л і за 3 місяці – до 8,53 ± 0,26 г/л ($P < 0,05$). Аналогічні зміни прослідковувалась і стосовно Ig A, вміст якого збільшувався через 2 місяці проведення дезінфекції до 1,13 ± 0,03 г/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до 1,12 ± 0,05 г/л ($P < 0,05$) і через 3 місяці – до 1,11 ± 0,04 г/л ($P < 0,05$). При цьому динамічних змін у рівні Ig M не спостерігалось і він практично залишався на рівні контрольної групи тварин.

Слід уточнити, що концентрація Ig G, Ig M та Ig A у крові кролів контрольної групи у всі періоди дослідження була в межах відповідно 7,75–7,78 г/л, 2,02–2,09 г/л і 0,94–1,03 г/л. За використання в якості деззасобу прототипу "Зоодізін" (1 дослідна група) та композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ та димексиду (2 дослідна група) вірогідних змін у вмісті Ig G, Ig M та Ig A крові порівняно з тваринами контрольної групи не було встановлено. Їх рівень у крові тварин 1 дослідної групи був відповідно в межах 7,71–7,84 г/л, 2,02–2,10 г/л і 0,97–1,11 г/л, а 2 групи – 7,94–8,02 г/л, 2,09–2,11 г/л і 0,91–1,04 г/л в часовому діапазоні досліджень.

У експериментальних кролів 4 дослідної групи, де застосовували деззасіб "РабітДез" з додатковим внесенням у склад наноаквахелатів Ge зміни у концентрації загальної кількості імуноглобулінів відбулись за рахунок Ig G, Ig M та Ig A. А саме, рівень Ig G за 2 місяці застосування деззасобу підвищився до 8,55 ± 0,25 г/л ($P < 0,05$), за 2,5 місяці – до 8,53 ± 0,23 г/л ($P < 0,05$) і за 3 місяці – до 8,52 ± 0,22 г/л ($P < 0,05$). Аналогічні зміни прослідковувалась і стосовно Ig M, вміст якого збільшувався через 2 місяці проведення дезінфекції до 2,23 ± 0,06 г/л ($P < 0,05$), через 2,5 місяці – до 2,32 ± 0,06 г/л ($P < 0,01$) і через 3 місяці – до 2,30 ± 0,07 г/л ($P < 0,05$). Більш суттєвим було також підвищення рівня Ig A порівняно з кролями 3 дослідної групи. Зокрема, вміст Ig A за 2 місяці застосування деззасобу збільшувався до 1,15 ± 0,04 г/л ($P < 0,05$), за 2,5 місяці – до 1,14 ± 0,06 г/л ($P < 0,05$) і за 3 місяці – до 1,16 ± 0,04 г/л ($P < 0,05$).

Варто зауважити, що при вказаних змінах рівнів загальних імуноглобулінів та їх підкласів Ig G, Ig M та Ig A вміст ЦІК в усіх дослідних групах залишався в межах 0,07–0,12 мг/см^3. При цьому вірогідної різниці не було встановлено.

Вивчення впливу прототипу "Зоодізін" та різних композицій експериментального деззасобу на гуморальну ланку неспецифічної резистентності організму кролів проводили враховуючи бактерицидну (БАСК)

та лізоцимну (ЛАСК) активності (табл. 6), рівень яких у кролів контрольної групи коливався відповідно в межах 41,56–42,24 % та 28,24–29,22 %.

За проведення дезінфекції прототипом "Зоодізін" (1 група) та дослідною композицією експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 група) вірогідних змін у бактерицидній та лізоцимній активності не було встановлено. За цих умов рівень бактерицидної активності у кролів 1 групи був у межах 41,99–43,00 %, а у тварин 2 групи – 41,72–42,94 %. При цьому лізоцимна активність відповідно становила 28,81–30,02 % та 29,11–29,65 % в розрізі часового діапазону досліджень.

Проте, із включенням до складу експериментального дезінфектанту наноаквахелатів Ag і Ge бактерицидна та лізоцимна активності вірогідно зростають, особливо за наявності обох компонентів у складі пропонованого деззасобу "РабітДез" (4 група).

Так, внесення до складу експериментального деззасобу лише наноаквахелатів Ag (3 група) спричиняло збільшення лізоцимної активності через 2 місяці після його застосування до 31,62 ± 0,71 % (P < 0,05) , через 2,5 місяці – до 32,14 ± 0,95 % (P < 0,05) та через 3 місяці – до 32,49 ± 0,72 % (P < 0,05). За наявності в складі деззасобу "РабітДез" обох наноаквахелатів Ag і Ge (4 група) лізоцимна активність зростала через 2 місяці застосування до 32,95 ± 0,98 % (P < 0,01), через 2,5 місяці – до 32,71 ± 0,99 % (P < 0,01) та через 3 місяці – до 32,85 ± 0,93 % (P < 0,05).

Подібна динаміка спостерігалась і стосовно бактерицидної активності. Зокрема, у кролів 3 групи бактерицидна активність зросла через 2 місяці застосування деззасобу до 45,21 ± 1,15 %, через 2,5 місяці – до 45,15 ± 1,10 % (P < 0,05) та через 3 місяці – до 45,81 ± 1,12 % (P < 0,01). При цьому вірогідні зміни спостерігались лише з 2,5 місяця застосування, хоча тенденційно рівень бактерицидної активності зростав на 3 % уже через 2 місяці застосування. При додатковому застосуванні у складі дезінфектанту "РабітДез" наноаквахелатів Ge бактерицидна активність була найвищою і становила на 2 місяці застосування 46,15 ± 1,15 % (P < 0,05), на 2,5 місяці – 46,25 ± 1,12 % (P < 0,05), на 3 місяці – 47,02 ± 1,14 % (P < 0,01).

В процесі експерименту досліджувався також стан клітинних факторів неспецифічної реактивності організму кролів в розрізі досліджуваних груп і часового діапазону (табл. 6). Зокрема, встановлювали особливості фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу у кролів контрольної та дослідних груп.

За результатами дослідження визначено, що застосування прототипу "Зоодізін" (1 група) та дослідної композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 група) не спричиняло достовірного впливу на фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів та фагоцитарний індекс (ФІ) у кролів. А саме, рівень фагоцитарної активності був в межах достовірної похибки і становив відповідно за дослідними групами 26,88–27,71 % та 25,99–27,70 % у порівнянні з кролями контрольної групи, де фагоцитарна активність була в межах 25,53–26,55 % згідно часового діапазону.

Таблиця 6

Динаміка показників неспецифічної резистентності організму кролів за дезінфекції засобом "РабітДез" та прототипом "Зоодізін" (M ± m, n = 10)

Група	Термін	Фагоцитарна активність, %	Фагоцитарний індекс, од.	Лізоцимна активність, %	Бактерицидна активність, %
К	2 міс.	25,53 ± 0,91	8,15 ± 0,18	28,24 ± 0,94	42,21 ± 1,18
	2,5 міс.	26,42 ± 0,92	8,18 ± 0,15	28,53 ± 0,89	41,56 ± 1,12
	3 міс.	26,55 ± 0,84	8,16 ± 0,16	29,22 ± 0,88	42,24 ± 1,19
I	2 міс.	27,71 ± 0,95	8,10 ± 0,17	28,81 ± 0,75	42,88 ± 1,15
	2,5 міс.	26,88 ± 0,99	8,19 ± 0,21	30,01 ± 0,99	41,99 ± 1,19
	3 міс.	27,12 ± 0,89	8,14 ± 0,19	30,02 ± 0,73	43,00 ± 1,10
II	2 міс.	25,99 ± 1,02	8,12 ± 0,18	29,65 ± 0,77	42,94 ± 1,21
	2,5 міс.	27,45 ± 0,85	8,20 ± 0,19	29,23 ± 0,81	41,83 ± 1,11
	3 міс.	27,70 ± 0,89	8,14 ± 0,22	29,11 ± 0,89	41,72 ± 2,10
III	2 міс.	28,91 ± 0,93*	8,69 ± 0,15*	31,62 ± 0,71*	45,21 ± 1,15
	2,5 міс.	28,97 ± 0,90	8,75 ± 0,18*	32,14 ± 0,95*	45,15 ± 1,10*
	3 міс.	29,00 ± 0,91	8,80 ± 0,14**	32,49 ± 0,72*	45,81 ± 1,12**
IV	2 міс.	29,23 ± 0,90*	8,91 ± 0,15**	32,95 ± 0,98**	46,15 ± 1,15*
	2,5 міс.	29,45 ± 0,93*	8,95 ± 0,16**	32,71 ± 0,99**	46,25 ± 1,12**
	3 міс.	29,77 ± 0,89*	8,98 ± 0,14**	32,85 ± 0,93*	47,02 ± 1,14**

Примітка: * – P < 0,05; ** – P < 0,01

Проте, застосування додаткового компоненту у деззасобі у вигляді наноаквахелатів Ag (3 група) спричиняло збільшення фагоцитарної активності через 2 місяці досліду до 28,91 ± 0,93 % (P < 0,05). Через 2,5 та 3 місяці за проведення аерозольної дезінфекції теж встановлено тенденційне зростання фагоцитарної активності відповідно до 28,97 ± 0,90 % та 29,00 ± 0,91 %, оскільки вірогідності у змінах не констатувалось.

За цих умов також прослідковується відповідна динаміка фагоцитарного індексу, яка характеризувалась вірогідними змінами, коли до складу експериментального дезінфектанту додатково входили наноаквахелати Ag і Ge (3 і 4 дослідні групи).

Зокрема, у кролів за застосування аерозольної дезінфекції прототипом “Зоодізін” (1 дослідна група) та дослідної композиції експериментального деззасобу у складі ПГМГ і димексиду (2 дослідна група) рівень фагоцитарного індексу був відповідно в межах 8,10–8,19 од. та 8,12–8,20 од. у порівнянні з тваринами контрольної групи, де фагоцитарний індекс становив 8,15–8,18 од., в часовому діапазоні досліджень за відсутності вірогідних змін.

У кролів 3 і 4 дослідих груп встановлено вірогідне зростання рівня фагоцитарного індексу в усі часові діапазони досліджень, а саме: через 2 місяці застосування деззасобів відповідно до вказаних дослідних груп його рівень зріс до 8,69 ± 0,15 од. ($P < 0,05$) і 8,91 ± 0,15 од. ($P < 0,01$), через 2,5 місяці – до 8,75 ± 0,18 од. ($P < 0,05$) і 8,95 ± 0,16 од. ($P < 0,01$) та через 3 місяці – до 8,80 ± 0,14 од. ($P < 0,01$) і 8,98 ± 0,14 од. ($P < 0,01$).

Варто зауважити, що результати досліджень клітинної, гуморальної ланки імунітету та неспецифічної резистентності кролів були в межах фізіологічної норми, що вказує на імунопротективний характер дії експериментального біоциду «РабітДез» за аерозольної дезінфекції в присутності тварин.

Висновки

1. Реагування клітинної ланки імунітету кролів за застосуванням 2 % розчину експериментального деззасобу “РабітДез” з імунопротективними компонентами (наноаквахематами Ag і Ge) при аерозольній дезінфекції в присутності тварин проявлялось вірогідним в межах норми збільшенням кількості лімфоцитів на 16,2 % ($P < 0,01$), Т-лімфоцитів на 10,0 % ($P < 0,05$), В-лімфоцитів на 16,5 % ($P < 0,05$), Т-хелперів на 10,2 % ($P < 0,001$), 0-клітини на 14,1 % ($P < 0,01$), фагоцитарна активність на 12,1% ($P < 0,05$), фагоцитарний індекс на 10,0 % ($P < 0,01$) і зменшенням кількості Т-супресорів на 12,7 % ($P < 0,01$).

2. Реагування гуморальної ланки імунітету за застосуванням 2 % розчину експериментального деззасобу “РабітДез” з імунопротективним компонентом (наноаквахематами Ge та Ag) проявлялось вірогідним в межах норми зростанням рівня γ- і β-глобулінів відповідно на 13,6 % ($P < 0,01$) і 18,9 % ($P < 0,05$), загальної кількості імуноглобулінів на 11,0 % ($P < 0,05$), Ig G, M і A відповідно на 9,9 % ($P < 0,05$), 13,9 % ($P < 0,05$) і 13,7 % ($P < 0,05$) і відсутністю вірогідних змін у рівні ЦІК і серомукоїдів. При цьому зростає в межах норми рівень БАСК і ЛАСК відповідно на 11,3 % ($P < 0,01$) і 12,4 % ($P < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягатимуть визначенні впливу біоциду “РабітДез” на метаболічі процеси організм кролів за аерозольної дезінфекції в присутності тварин.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів

References

Ali, A., Ijaz, M., Khan, Y. R., Sajid, H. A., Hussain, K., Rabbani, A. H., Shahid, M., Naseer, O., Ghaffar, A., Naeem, M. A., Zafar, M. Z., Malik, A. I., & Ahmed, I. (2021). Role of nanotechnology in animal production and veterinary medicine. Tropical animal health and production, 53(5), 508. DOI: 10.1007/s11250-021-02951-5.

Avdosieva, I. K. (2015). Perspektyvy vykorystannia zdobutkiv nanotekhnolohii u veterynarnii prakty-tsi. Tvarynnytstvo sohodni, 7, 52–56 (in Ukrainian).

Fedoruk, R. S., Khrabko, M. I., Tsap, M. M., & Martsynko, O. E. (2016). Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium. Biol. Tvarin, 18(3), 97–106. DOI: 10.15407/animbiol18.03.097.

Fedoruk, R. S., Kovalchuk, I. I., Mezentseva, L. M., Tesarivska, U. I., Pylypets, A. Z., & Kaplunenko, V. H. (2022). Germanium compounds and their role in animal body. Anim. Biol, 24(1), 50–60. DOI: 10.15407/animbiol24.01.050.

Grushka, N. G., Pavlovych, S. I., Kondratska, O. A., Pilkevcih, N. O., & Yanchii, R. I. (2019). The protective effect of germanium citrate on functional state of immune cells and neutrophil activity under the condition of lipolysaccharide induced inflammation. Fiziol. Zh, 65(6), 43–50. DOI: 10.15407/fz65.06.043.

Kuldonashvili, K. V., Sheremeta, V. I., & Kaplunenko, V. H. (2016). Diia nanoakvakhelat hermaniiu na rist porosiat u prenatalnyi period. Rozvedennia i henetyka tvaryn, 51, 261–266. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/rgt_2016_51_37 (in Ukrainian).

Kuwabara, M., Ohba, S., & Yukawa, M. (2002). Effect of germanium, poly-trans-[2-carboxyethyl] germasesquioxane on natural killer (NK) activity in dogs. The Journal of veterinary medical science, 64(8), 719–721. DOI: 10.1292/jvms.64.719.

Lee, J. S., Park, J. I., Kim, S. H., Park, S. H., Kang, S. K., Park, C. B., Sohn, T. U., Jang, J. Y., Kang, J. K., & Kim, Y. B. (2004). Oral single- and repeated-dose toxicity studies on Geranti Bio-Ge yeast, organic germanium fortified yeasts, in rats. The Journal of toxicological sciences, 29(5), 541–553. DOI: 10.2131/jts.29.541.

Mylostiva, D. (2017). Influence of germanium citrate on the defensive antioxidative system of rats organism. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 18(2), 34–37.

Panko, Ya. I., & Nishchemenko, M. P. (2018). Vplyv nanoakvakhelativ tsynku i hermaniiu na obmin kaltsiiu, fosforu ta mahniiu v orhanizmi teliat. Materialy Mizhnar. nauk.-prakt. konf. " Ahrarna osvita ta nauka: dosiahnennia, rol, faktory rostu: Suchasnyi rozvytok veterynarnoi medytsyny ta tekhnolohii tvarynnytstva " (BNAU, 27-28 veresnia 2018 r.). Bila Tserkva, 16–17. URL: https://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/2512 (in Ukrainian).

Pi, J., Zeng, J., Luo, J. J., Yang, P. H., & Cai, J. Y. (2013). Synthesis and biological evaluation of Germa-

nium(IV)-polyphenol complexes as potential anti-cancer agents. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 23(10), 2902–2908. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.03.061.

Seifullina, I. I., Martsinko, E. E., & Afanasenko, E. V. (2015). Design and synthesis of new homo-and heterometal coordination compounds of germanium (IV) for preparation of low toxic drugs with a wide therapeutic action. Visnyk Odeskoho natsionalnoho universytetu. Khimiia, 20(4(56)), 6–17. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vonu_chem_2015_20_4_3.

Siwulski, M., Budzyńska, S., Rzymski, P., Gąsecka, M., Niedzielski, P., Kalač, P., & Mleczek, M. (2019). The effects of germanium and selenium on growth, metalloid accumulation and ergosterol content in mushrooms: Experimental study in Pleurotus ostreatus and Ganoderma lucidum. European Food Research and Technology, 245, 1799–1810. DOI: 10.1007/s00217-019-03299-9.

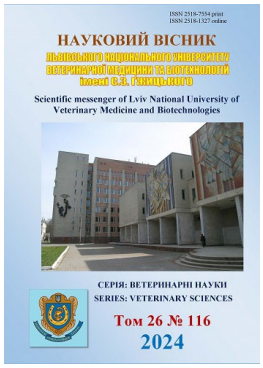
Vlizlo, V. V., ta in. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarnii medytsyni. Lviv. SPOLOM (in Ukrainian).

Wada, T., Hanyu, T., Nozaki, K., Kataoka, K., Kawatani, T., Asahi, T., & Sawamura, N. (2018). Antioxidant Activity of Ge-132, a Synthetic Organic Germanium, on Cultured Mammalian Cells. Biological & pharmaceutical bulletin, 41(5), 749–753. DOI: 10.1248/bpb.b17-00949.

Wen, P., Zhao, X. Y., Ao, Y., Qi, G. M., & Liu, Z. Y. (2000). The effect of two types of germanium compound on the production performance of meat chicken. Feed Review, 4, 4–6.

Zakharchenko, K. V., Seba, M. V., & Kaplunenko, V. H. (2018). Imunolohichni pokaznyky krovi porosiatsysuniv za vykorystannia biolohichno aktyvnykh preparativ. Naukovi horyzonty, 3, 15–21. URL: https://sciencehorizon.com.ua/uk/journals/3-66-2018/imunologichni-pokazniki-krovi-porosyat-sisuniv-za-vikoristannya-biologichno-aktivnikh-pryeparativ (in Ukrainian).

Zinko, H. O., & Slivinska, L. H. (2015). Vplyv preparativ selenu ta hermaniiu na okremi lanky patohe-nezu hastroenterytu u teliat. Biolohiia tvaryn, 17(2), 57–64. URL: https://aminbiol.com.ua/20152pdf/6.pdf (in Ukrainian).



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

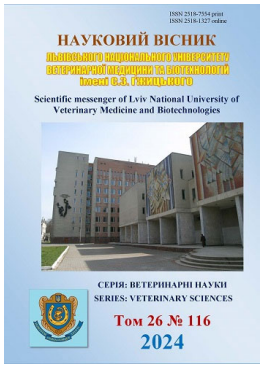
ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online
doi: 10.32718/nvlvet116
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

Зміст

1. **Кравченко А. І., Коцюмбас Г. І.**
Патоморфологічні прояви ураження легеневої тканини котів за елюростронгільозу 3
2. **Сідашова С. О., Гутий Б. В., Ільчишин М. М., Тодорюк В. Б., Мартишук Т. В.**
Структура дисфункцій гонад корів з хронічними гінекологічними патологіями 10
3. **Вовчук П. О.**
Практичні підходи до діагностики остеоартриту 20
4. **Сенюшкін С. М., Колечко А. В.**
Вплив і наслідки низькопатогенного грипу птиці H9N2 на промислову несучку 27
5. **Грищук І. А., Бойчук Б. І., Карповський В. І., Гутий Б. В., Калінін І. В., Карповський В. В., Карповський П. В., Грищук А. В.**
Вегетативна регуляція вмісту омега-6 жирних кислот в організмі кіз 35
6. **Фаріонік Т. В., Юзько Я. А.**
Інтенсивність росту поросят за використання хелатних комплексів заліза та міді 40
7. **Лабунська О.-Л. І., Гунчак В. М., Гутий Б. В., Солтис М. П.**
До вивчення кумулятивних властивостей імуностимулювального засобу на основі 1,2,4-тріазолу 47
8. **Чемеровська І. О., Рубленко І. О., Мусієць І. В., Горбатюк О. І.**
Поширення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у сировині та продукції тваринного походження 54
9. **Левицька В. А., Ковальова О. М.**
Культивування *Babesia divergens in vitro* 64
10. **Порошинська О. А., Лук'яненко К. Є., Шмаюн С. С., Козій В. І.**
Фізіологічні та поведінкові індикатори стресу у свиней 71
11. **Петров Р. В., Деревянченко О. В.**
Визначення терапевтичної ефективності препарату проти сифонаптерозу котів на основі селамектину та празиквантелу 79
12. **Дацюк Д. Л., Гунчак В. М., Солтис М. П., Мартинишин В. П., Лісняк О. І.**
"Меланіявет" (вушні краплі). Дослідження гострої і хронічної нашкірної токсичності у лабораторних щурів 83
13. **Божик В. Й., Тафійчук Р. І., Кичун І. В., Гуфрій Д. Ф.**
Аспекти морфофункціональних взаємовідносин в системі "паразит–хазяїн" за філометроїдозу коропа 90
14. **Дереза Ю. Ф., Канівець Н. С.**
Лабораторна діагностика крові свійських котів за панкреатиту 96
15. **Левицька В. А., Полюхович В. І.**
Оцінка ефективності та безпечності терапевтичних схем лікування за дирофіляріозу у собак 101
16. **Тимошенко О. П., Сидельов В. В.**
Оцінка реабілітаційного потенціалу собак у притулку за динамікою показників крові та фізіологічних параметрів 109

17. **Горюк Ю. В., Сачук Р. М.**
Дослідження специфічної токсичності антибактеріального ветеринарного препарату на основі амоксициліну ……. 118
18. **Буткалюк Ю. М., Желавський М. М.**
Ізомальтоза в годівлі ВРХ: біохімічні процеси та профілактика метаболічних зрушень …… 123
19. **Гаркавенко В. С., Колечко А. В.**
Використання вакцин проти грипу свиней в умовах господарства ……. 130
20. **Слободян С. О., Гутий Б. В., Сачук Р. М., Мартишук Т. В., Головач П. І., Вус У. М., Калин Б. М., Харів І. І., Слободюк Н. М., Присяжнюк В. Я., Андроняк В. В., Резніченко М. І.**
Вплив ліпосомального препарату "Ліпоінтерсил" на антиоксидантний статус організму бугайців за умов навантаження важкими металами …….. 134
21. **Лісняк О. І., Гутий Б. В., Кордис Б. Д., Федін Р. М., Застрижна М. Л., Яремчук Т. П., Семійон-Луцишин О. В., Лозюк Л. В., Лозюк Р. М., Лісняк Т. О.**
Ізатізон у ветеринарії та медицині ……. 142
22. **Стратій С., Гунчак В., Васів Р., Коропецька Н., Леськів Х.**
Гостра та хронічна токсичність протигрибкового засобу на основі 1,2,4-тріазолу ……... 149
23. **Марченко В. В., Колечко А. В.**
Інноваційні технології застосування імунокомплексної вакцини "Некстмун" при профілактиці хвороби Гамборо в птахівничому господарстві м'ясного напрямку ……... 155
24. **Кичан М. В.**
Дослідження ембріотоксичності, мутагенності та тератогенності препарату для зовнішнього застосування на основі дьогтю березового на білих щурах ……. 162
25. **Якимчук І. М.**
Вплив умов і терміну зберігання еритроцитарної маси і цільної крові собак на середній об'єм еритроцита та гемоліз еритроцитів …….. 167
26. **Федорович Н. М., Слівінська Л. Г.**
Аналіз мікроелементного складу ґрунту, води та кормів в системі диспансеризації молодняку овець …… 174
27. **Бонюк Н. В., Щебентовська О. М.**
Вплив кормової добавки на окремі морфометричні показники слизової оболонки товстого відділу кишечника поросят …….. 179
28. **Трофім'як Р. М., Слівінська Л. Г.**
Ефективність застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-ІІ у собак за різних стадій міксоматозної дегенерації мітрального клапана (МДМК) …… 191
29. **Кондратюк М. Л., Гунчак В. М., Сачук Р. М.**
Дослідження гострої токсичності нестероїдного протизапального засобу для собак на основі целекоксибу ……... 200
30. **Мельничук В. В., Нікітан А. Д.**
Вплив дипілідіозної інвазії на гематологічні показники хворих собак …….. 206
31. **Мирончук В. О., Пеленьо Р. А.**
Аналіз адгезивних та біоплівкоутворюючих властивостей польових ізолятів мікроорганізмів приміщень для утримання свиней за дії деззасобів "Sviteco PIP Multi" і "Вулкан Макс" .. 212
32. **Фединяк Р. І., Пеленьо Р. А.**
Параметри мікроклімату пташника, як можливий етіологічний чинник "наминів" кіля у індиків …… 220
33. **Лерчук Я. В., Ткач А. К., Крук В. О., Гутий Б. В., Харів І. І., Васів Р. О., Винярська А. В., Слободюк Н. М., Мартишук Т. В., Вус У. М., Шкіль М. І., Леськів Х. Я.**
Вплив розторопші плямистої, метіфену, токоферолу ацетату та аскорбінової кислоти у складі кормової добавки на морфологічні та біохімічні показники крові щурів за умов отруєння тетрахлорметаном ……. 228
34. **Винярська А. В.**
Вторинні метаболіти рослин, як альтернатива синтетичним протимікробним субстанціям …….. 236
35. **Винярська А. В.**
Кверцетин: біологічна активність, терапевтичний потенціал та перспективи використання ... 242

36. **Лисак О. М., Пеленьо Р. А.**
Аналіз ринку та використання біоцидних засобів у ветеринарних клініках України …… 248
37. **Мартинишин В. П., Гунчак В. М., Гутий Б. В., Руденко О. П.**
Прогноз біологічної активності 4-(3,4-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-флюорофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу …… 255
38. **Сергієнко В. Р., Науменко С. В., Кошевой В. І.**
Сонографічна діагностика, поширеність та вікова динаміка прояву патологій передміхурової залози у псів …….. 260
39. **Кошевой В. І., Науменко С. В., Беспалова І. І., Єфімова С. Л.**
Біохімічні параметри нефротоксичності нанокристалів цинку гідрокарбонату …… 270
40. **Куртяк Б. М., Романович М. С., Руденко О. П., Гута З. А., Романович М. М.**
Підприємницька діяльність у ветеринарній медицині – основа ветеринарного сервісу ……. 278
41. **Кремпа Н. Ю., Козенко О. В., Гутий Б. В., Двилюк І. В., Магрело Н. В., Клим Г. В., Мартишук Т. В., Вус У. М., Висоцький А. О.**
Оцінка рівня благополуччя за сучасних технологій утримання свиней із врахуванням їх етологічних потреб та особливостей …….. 284
42. **Голумбійовська Т., Бокотько Р., Дейнека Ґ.**
Мастит у м'ясних порід корів ……. 292
43. **Бондаренко Л. В., Гутий Б. В., Степанов С. С., Поліщук А. А.**
Показники безпечності та якості м'яса *Macrobrachium rosenbergii* за згодовування їй біомаси спіруліни збагаченої йодом ……... 298
44. **Диндин М. Л.**
Застосування інформаційних технологій у ветеринарній медицині …… 303
45. **Слинько А. В., Іщенко В. Д.**
Морфологічний та біохімічний склад крові курчат-бройлерів за Т-2 токсикозу ……... 309
46. **Чекан О. М., Білокуров А. Г.**
Ефективність лікування сук за неплідності …… 316
47. **Ромазан І. В., Турко І. Б.**
Імунореактивність організму кролів за аерозольної дезінфекції експериментальним біоцидом "РабітДез" в присутності тварин …… 325



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online
doi: 10.32718/nvlvet116
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

Content

1. **Kravchenko A., Kotsyumbas G.**
Pathomorphological manifestations of pulmonary tissue lesions in cats with aelurostrongylosis … 3
2. **Sidashova S. O., Gutyj B. V., Ilchyshyn M. M., Todoriuk V. B., Martyshuk T. V.**
The structure of gonadal dysfunctions in cows with chronic gynecological pathologies …….. 10
3. **Vovchuk P. O.**
Practical approaches to the diagnosis of osteoarthritis …….. 20
4. **Senyushkin S. M., Kolechko A. V.**
Impact and consequences of lowly pathogenic bird influenza H9N2 on industrial layers …… 27
5. **Hryshchuk I. A., Boychuk B. I., Karpovsky V. I., Gutyj B. V., Kalinin I. V., Karpovsky V. V., Karpovsky P. V., Hryshchuk A. V.**
Vegetative regulation of the content of omega-6 fatty acids in the body of goats ……. 35
6. **Farionik T. V., Yuzko Ya. A.**
Growth rate of piggles using iron and copper chelate complexes ……. 40
7. **Labunska O.-L. I., Hunchak V. M., Gutyj B. V., Soltys M. P.**
To study the cumulative properties of an immunostimulant based on 1,2,4-triazole 47
8. **Chemerovska I. O., Rublenko I. O., Musiets I. V., Horbatyuk O. I.**
Distribution of pathogenic and opportunistic microorganisms in raw materials and products of animal origin …….. 54
9. **Levytska V. A., Kovalova O. M.**
Cultivation of *Babesia divergens in vitro* …….. 64
10. **Poroshynska O., Lukyanenko K., Shmayun S., Koziy V.**
Physiological and behavioral indicators of stress in pigs …….. 71
11. **Petrov R. V., Derevianchenko O. V.**
Determination of the therapeutic effectiveness of the drug against siphonapterosis of cats based on selamectin and praziquantel ……. 79
12. **Datsiuk D., Hunchak V., Soltys M., Martynyshyn V., Lisnyak O.**
“Melaniavet” (ear drops). Study of acute and chronic dermal toxicity in laboratory rats …… 83
13. **Bozhyk V., Tafiichuk R., Kychun I., Hufriy D.**
Aspects of morphofunctional relationships in the “parasite–host” system in carp phylometroidosis 90
14. **Dereza Yu. F., Kanivets N. S.**
Laboratory diagnosis of blood of domestic cats with pancreatitis ……. 96
15. **Levytska V. A., Poliukhovych V. I.**
Evaluation of effectiveness and safety of therapeutic regimens for dirofilariasis in dogs ……. 101
16. **Tymoshenko O. P., Sydelov V. V.**
Evaluation of the rehabilitation potential of dogs in the shelter according to the dynamics of blood indicators and physiological parameters …… 109
17. **Horiuk Y. V., Sachuk R. M.**
Investigation of the specific toxicity of an antibacterial veterinary drug based on amoxicillin …… 118
18. **Butkalyuk Yu. M., Zhelavskyi M. M.**
Isomaltose in cattle feeding: biochemical processes and prevention of metabolic changes …….. 123
19. **Garkavenko V. S., Kolechko A. V.**
The use of vaccines against swine flu in farm conditions ……. 130

20. **Slobodian S. O., Gutyj B. V., Sachuk R. M., Martyshuk T. V., Holovach P. I., Vus U. M., Kalyn, B. M., Khariv I. I., Slobodiuk N. M., Prysiazhniuk V. Ya., Androniak V. V., Reznichenko M. I.**
The effect of the liposomal drug "Lipointersil" on the antioxidant status of the body of bulls under heavy metal loading ……. 134
21. **Lisniak O. I., Gutyj B. V., Kordys B. D., Fedin R. M., Zastryzhna M. L., Yaremchuk T. P., Semiion-Lutsyshyn O. V., Loziuk L. V., Loziuk R. M., Lisniak T. O.**
Izatizone in veterinary medicine and medicine …….. 142
22. **Stratii S., Hunchak V., Vasiv R., Koropetska N., Leskiv Kh.**
Acute and chronic toxicity of an antifungal agent based on 1,2,4-triazole …… 149
23. **Marchenko V. V., Kolechko A. V.**
Innovative technologies of the application of the immune complex vaccine "Nextmune®" in the prevention of Gambaro's disease in poultry farming of the meat direction …….. 155
24. **Kychan M. B.**
Embryotoxicity, mutagenicity and teratogenicity study of a drug for external use based on birch tar on white rats …….. 162
25. **Yakymchuk I. M.**
Effect of storage conditions and duration of erythrocyte mass and whole blood of dogs on mean erythrocyte volume and erythrocyte hemolysis ……. 167
26. **Fedorovych N. M., Slivinska L. G.**
Analysis of trace element composition of soil, water and fodder in the sheep dispensary system … 174
27. **Boniuk N. V., Shchebentovska O. M.**
The influence of feed additive on certain morphometric indicators of the mucous membrane of the large intestine in piglets …… 179
28. **Trofimiak R. M., Slivinska L. G.**
The Efficacy of administration of the angiotensin-II receptor inhibitor in dogs at different stages of myxomatous mitral valve disease (MMVD) ……. 191
29. **Kondratyuk M. L., Hunchak V. M., Sachuk R. M.**
Acute toxicity study of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for dogs based on celecoxib …….... 200
30. **Melnychuk V., Nikitan A.**
The impact of dipylidiasis infestation on hematological parameters of sick dogs …… 206
31. **Myronchuk V. O., Peleno R. A.**
Analysis of adhesive and biofilm-forming properties of field isolates of microorganisms for pig houses under the action of disinfectants "Sviteco PIP Multi" and "Vulkan Max" …… 212
32. **Fedyniak R. I., Peleno R. A.**
Poultry house microclimate parameters as a possible etiological factor of keel "swelling" in turkeys …… 220
33. **Lerchuk Ya. V., Tkach A. K., Kruk V. O., Gutyj B. V., Khariv I. I., Vasiv R. O., Vyniarska A. V., Slobodiuk N. M., Martyshuk T. V., Vus U. M., Shkil M. I., Leskiv Kh. Ya.**
The effect of milk thistle (Silybum marianum), methionine, tocopherol acetate, and ascorbic acid in a feed supplement on rats' morphological and biochemical blood parameters under carbon tetrachloride poisoning ……... 228
34. **Vyniarska A.**
Secondary plant metabolites as an alternative to synthetic antimicrobial substances ……... 236
35. **Vyniarska A. V.**
Quercetin: biological activity, therapeutic potential and prospects of the use …….. 242
36. **Lysak O. M., Peleno R. A.**
Market analysis and use of biocides in veterinary clinics of Ukraine …… 248
37. **Martynyshyn V. P., Hunchak V. M., Gutyj B. V., Rudenko O. P.**
Prediction of biological activity of 4-(3,4 dimethoxybenzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4 triazole-3-thiol …….. 255
38. **Serhiienko V. R., Naumenko S. V., Koshevoy V. I.**
Sonographic diagnostics, prevalence and age-based dynamics of the manifestation of prostate gland pathologies in dogs …… 260
39. **Koshevoy V. I., Naumenko S. V., Bespalova I. I., Yefimova S. L.**
Biochemical parameters of nephrotoxicity of zinc hydrocarbonate nanocrystals ……. 270

40. **Kurtiak B. M., Romanovych M. S., Rudenko O. P., Guta Z. A., Romanovych M. M.**
Entrepreneurial activity in veterinary medicine is the basis of veterinary service …… 278
41. **Krempa N. Yu., Kozenko O. V., Gutyj B. V., Dvyliuk I. V., Magrelo N. V., Klym H. V., Martyshuk T. V., Vus U. M., Vysotskyi A. O.**
Assessment of the level of welfare under modern pig-keeping technologies, taking into account their ethological needs and characteristics ……. 284
42. **Holumbiiovska T., Bokotko R., Dejneka G.**
Mastitis in beef cattle ……. 292
43. **Bondarenko L. V., Gutyj B. V., Stepanov S. S., Polishchuuk A. A.**
Safety and quality indicators of Macrobrachium rosenbergii meat after supplementation with spirulina biomass enriched with iodine …….. 298
44. **Dyndyn M. L.**
Application of information technologies in veterinary medicine …….. 303
45. **Slynko A. V., Ishchenko V. D.**
Morphological and biochemical blood composition of broiler chickens under T-2 toxicosis …….. 309
46. **Chekan O. M., Bilokurov A. G.**
Effectiveness of treatment of bitches for infertility ……... 316
47. **Romazan I. V., Turko I. B.**
Immunoreactivity of the rabbit organism during aerosol disinfection with the experimental biocide “RabbitDez” in the presence of animals …… 325

НАУКОВИЙ ВІСНИК
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ імені С.З. ҐЖИЦЬКОГО

заснований у 1998 році

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies

СЕРІЯ: ВЕТЕРИНАРНІ НАУКИ

SERIES: VETERINARY SCIENCES

Том 26 № 116

Підписано до друку 19.12.2024. Формат 60x84/8
Гарн. Times New Roman. Папір офсетний № 1. Ум. друк. арк. 39,53
Наклад 300 прим. Зам. № 19/12.

Друк ФОП Корпан Б.І.
Львівська обл., Пустомитівський р-н., с Давидів, вул. Чорновола 18
Ел. пошта: bkorpan@ukr.net, тел. 093-480-6141
Код ДРФО 1948318017, Свідоцтво про державну реєстрацію
В02 № 635667 від 13.09.2007