



**Cuiavian University
in Wloclawek**



**Stepan Gzhytskyi
National University
of Veterinary Medicine
and Biotechnologies of Lviv**

**TOPICAL ISSUES OF THE DEVELOPMENT
OF VETERINARY MEDICINE
AND BREEDING TECHNOLOGIES**

Scientific monograph



2022

*Recommended for printing and distribution via Internet
by the Academic Council of Baltic Research Institute of Transformation
Economic Area Problems according to the Minutes № 10 dated 25.10.2022;*

*by the Academic Council of Stepan Gzhytskyi National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv
according to the Minutes № 7 dated 29.10.2022*

Reviewers:

dr **Wiesław Pędziak**, Cuiavian University in Wloclawek;
dr **Jolanta Miziolek**, Cuiavian University in Wloclawek;
Volodymyr Stybel, Doctor of Veterinary, Professor, Corresponding
Member of the NAAS of Ukraine, Rector of Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv;
Vasyl Vlizlo, Doctor of Veterinary, Professor, Academician of the NAAS
of Ukraine, Professor at the Department of Internal Diseases of Animals
and Clinical Diagnostics, Stepan Gzhytskyi National University of
Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv;
Iryna Kovalchuk, Doctor of Veterinary, Acting Head of the Department
of Hominal and Pathological Physiology named after S.V. Stoianovskiy,
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies of Lviv.

**Topical issues of the development of veterinary medicine and
breeding technologies:** Scientific monograph. Riga, Latvia : “Baltija
Publishing”, 2022. 580 p.

ISBN 978-9934-26-258-6

© Cuiavian University in Wloclawek, 2022

© Stepan Gzhytskyi National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv, 2022

CONTENTS

SECTION 1. The results of monitoring the epizootic process of emphysematous carbuncle of cattle in the world and in Ukraine and the peculiarities of its infectious process (Boyko P. K., Kurtyak B. M., Boyko O. P.).....	1
1. Occurrence of prerequisites of problems and their formulation	1
SECTION 2. NO-dependent Processes in Biology, Medicine and Livestock (Vishchur O. I., Smolianinov K. B., Ohorodnyk N. Z.).....	31
1. NO synthase system	32
2. Investigation of NO-processes in piglet.....	38
SECTION 3. Mineral and lipid metabolism in the body tissues of bees and the quality of their products under the conditions of the use of germanium and selenium citrates in feed (Kovalchuk I. I.).....	45
1. The importance of germanium and selenium in the vital activity of honey bees.....	47
2. Mineral and lipid metabolism in the body tissues of bees and their products under the conditions of the use of germanium and selenium citrates in feeding	51
SECTION 4. Mammary gland neoplasias in bitches (spreading, diagnosis, treatment methods) (Mysak A. R., Pritsak V. V., Ivashkiv B. B.)	73
1. Monitoring of the spread of neoplasia in dogs	76
2. Clinical and morphological characteristics of breast neoplasms in females	81
3. X-ray and sonographic research of breast neoplasia	88
4. Cytological and histological characteristics of tumors.....	97
5. Morphological and biochemical indicators of blood of dogs with cancer	104
6. Comprehensive treatment of dogs with mammary gland tumors	107
7. Comparative effectiveness of various methods of treatment of dogs with mammary gland tumors	119
SECTION 5. Nutritional-deficiency anemia of cows (Slivinska L. G., Lychuk M. G., Shcherbatyi A. R.).....	132
1. Prevalence, etiology and state of erythropoiesis and iron metabolism during nutritional-deficiency anemia in cows.....	132

2. Acid resistance and age-related erythrocytes composition in cows with nutritional-deficiency anemia.....	143
3. The content of trace elements and vitamin B ₁₂ in the blood of cows with nutritional deficiency anemia.....	147
4. Lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in cows with nutritional deficiency anemia.....	154
SECTION 6. Features of the blood supply of the intestine and its mesentery (Tybinka A. M.).....	
1. Blood supply of intestinal mesentery.....	168
2. Blood supply of the intestinal wall	182
SECTION 7. Glutathione S-transferase in glutathione-related enzyme system of ceacum and liver of animals (Fedets O. M.).....	
1. Theoretical justification of the problem.....	201
2. Material and methods of investigation.....	232
3. Activities of glutathione S-transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase in ceacum and liver of animals.....	234
SECTION 8. Prevalence and structure of metabolic diseases of laying hens (Shcherbatyi A. R., Slivinska L. G.).....	
1. Prevalence and structure of metabolic diseases of laying hens.....	297
2. The influence of metabolic diseases on the quality of hatching eggs and young poultry.....	302
SECTION 9. Sanitary and hygienic substantiation of the use of immunostimulants for different methods of pigs keeping (Krempa N. Yu., Kozenko O.V., Chorny M. V.).....	
1. Characteristics of modern technologies and pig welfare.....	312
2. Economic and biological characteristics of pigs	316
3. The influence of sanitary and hygienic conditions of keeping on the organism of pigs	317
4. Hygienic aspects of feeding and watering of pigs	320
5. Production stresses and their influence on the animal organism	324
6. General veterinary prevention in modern technologies of pig breeding....	326
7. The action of immunostimulating agents on the resistance, metabolism and clinical state of the animal organism.....	329
SECTION 10. Influence of abiotic environmental factors on liver function disorders and methods of their prevention in cows (Magrelo N. V., Kozenko O. V., Sus H. V.).....	
	337

1. Modern approaches to the assessment of factors of the external environment	337
2. The influence of adverse hygienic and environmental factors on the body	342
3. The influence of adverse environmental factors on the liver	348
4. Preventive measures of the negative impact of the external environment on the body	352

SECTION 11. Immunophysiological adaptation and antioxidant potential of the organism of piglets under conditions of oxidative stress and the action of corrective factors

(Martyshuk T. V., Gutyj B. V., Leskiv Kh. Ya.).....	365
1. Physiological, biochemical, and immunological mechanisms of stress development in piglets of early age and at weaning	365
2. Antioxidants and inhibitors of free radical processes.....	373
3. The physiological role of colostrum in the formation of the immune system of piglets	376
4. Effectiveness of feed additives for sows and piglets	381

SECTION 12. Scientific and practical justification

of the optimal expression of meat forms of cattle (Ugnivenko A. M., Nosevych D. K., Antoniuk T. A.).....	405
1. Methodology of determination of cattle meat form expression	406
2. Genotypic parameters of the expression of meat forms	408
3. Growth of bull calves with different expressions of meat forms	412
4. Meat productivity of bull calves with various forms of exterior.....	416
5. Reproductive ability of bull calves with different expression of meat forms.....	440
6. Analysis and generalization of research results.....	446

SECTION 13. Application of biotic preparations

in feeding Obroshin geese with white plumage (Ferents L. V., Petriv M. D., Fedak N. M.)	457
1. Effectiveness of the use of probiotic preparations in poultry feeding	459
2. The influence of different doses of biotic preparations on the productivity of young Obroshin geese with white plumage	463

SECTION 14. Retrospective analysis and forecast of the main abiotic factors of the environmental conditions of ichthyofauna of the Dnipro-Buh estuary ecosystem

(Kutishchev P. S., Korzhov Ye. I., Honcharova O. V.)	476
--	-----

1. The problem's prerequisites emergence and the problem's formulation...	476
2. Research results and discussion	479

SECTION 15. Complex technologies for the simultaneous cultivation of plant products and aquaculture products

(Lavrenko S. O., Kutishchev P. S., Lavrenko N. M.).....	498
1. The problem's prerequisites emergence and the problem's formulation...	499
2. Research results and discussion	511

SECTION 16. Ecological, pharmacological and biochemical properties

of Vanadium (Sushko O. O., Iskra R. Y.).....	526
1. The effect of Vanadium compounds on the environment	527
2. Pharmacological properties and biochemical mechanisms of action of Vanadium	529
3. Effect of vanadium citrate on the antioxidant defence in the body.....	533

SECTION 17. Polychlorinated biphenyls in the environment and methods of their determination

(Khyzhnyak S. V., Voitsitskiy V. M., Korniyenko V. I.).....	546
1. General characteristics of polychlorinated biphenyls as toxicants.....	547
2. Methods of determining polychlorinated biphenyls.....	553
3. EU strategy for control of polychlorinated biphenyls in the environment and food products, ways of its implementation in Ukraine.....	562

РЕЗУЛЬТАТИ МОНІТОРИНГУ ЕПІЗООТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ЕМФІЗЕМАТОЗНОГО КАРБУНКУЛУ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ У СВІТІ ТА В УКРАЇНІ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Бойко П. К., Куртяк Б. М., Бойко О. П.

ВСТУП

Нові економічні умови господарювання в аграрному секторі, реорганізація господарських відносин на селі, а також реорганізація самої служби ветеринарної медицини в країні потребують нових розробок щодо прогнозування та профілактики заразних захворювань в цілому і сапронозних інфекцій зокрема.

Серед останньої групи захворювань великої рогатої худоби значну питому вагу мають захворювання, що викликаються анаеробними мікроорганізмами. Серед них особливе місце займають клостридіози і, зокрема, емфізематозний карбункул (емкар). Ця хвороба в минулому і в наш час – одна з найпоширеніших у світі. За даними МЕБ, хворобу діагностували на усіх континентах світу за винятком Антарктиди. Україна є стаціонарно неблагополучною щодо цієї інфекції.

Хвороба була відома з часів започаткування домашнього скотарства, проте проблеми ліквідації емфізематозного карбункулу науковцями багатьох поколінь не розв'язані до цього часу. Залишаються мало вивченими етіологія, епізоотологічні особливості та патогенез інфекції, потребують удосконалення методи діагностики, заходи загальної і специфічної профілактики.

1. Виникнення передумов проблем та їх формулювання

Правець, газова гангрена, ботулізм, клостридіальні гастроентерити та низка інших клостридіозів – хвороб людей і тварин, що спричиняються патогенними клостридіями, до цих пір наносять суттєві збитки здоров'ю населення та економіці країн¹.

¹ Бургасов П.Н., Румянцев С.Н. Эволюция клостридиозов. – М.: Медицина, 1974. 248 с.

В багатьох країнах захворюваність на ентеральні клостридіози має тенденцію до зростання².

Розробці та здійсненню заходів боротьби з клостридіозами повинна приділятися неослабна увага як з боку органів охорони здоров'я, так і ветеринарної медицини. Особливо в теперішній час, коли виробництво тваринницької продукції ґрунтується на засадах органічного ведення цієї галузі, що передбачають значні обмеження у використанні низки антибак-теріальних препаратів, розробка та застосування прогресивних підходів у профілактиці інфекційних хвороб має високу актуальність. До клостридіозів, що можуть мати негативний вплив на стан молочного та м'ясного скотарства, відносять емфізематозний карбункул³.

Аналіз даних літератури показує, що на сьогодні відсутні вичерпні відповіді на найважливіші питання про джерела і природні резервуари збудника цієї інфекції, шляхи циркуляції *Clostridium chauvoei* у природі та механізми передачі⁴. Ланки епізоотичного ланцюга емфізематозного карбункулу розглядаються зазвичай без врахування взаємодії хвороботворного мікроорганізму, тварин та факторів зовнішнього середовища^{5,6}. Поза увагою залишаються й інші питання, зокрема адаптивні можливості *C. chauvoei* в біотичному та абіотичному середовищах.

Ці та інші питання екології збудника інфекції, взаємодії популяції *C. chauvoei* з популяцією сприйнятливих тварин на фоні впливу

² Бойко О.П., Бойко П.К. Клостридіози тварин. Чи існує проблема ентеральних клостридіозів у скотарстві? *Сучасна ветеринарна медицина*. 2014. № 5. С. 58–61.

³ Бойко П.К., Бусол В.О., Акименко Л.І. Бойко О.П., Ассорі О.Ю. Іноваційний вітчизняний продукт «ЕМКАРВАК» – вакцина проти емфізематозного карбункулу на ринку ветеринарних імунобіологічних засобів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини і біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2019. Т.21. № 96. С. 19–27.

⁴ Бусол В.О., Мандигра М.С., Бойко П.К., Куртяк Б.М. Еволюція патогенності *Clostridium chauvoei*. *Львівського національного університету ветеринарної медицини і біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2016. Т.18. № 2 (66). С. 24–29.

⁵ Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.Н., Романова Ю.М., Боев Б.В. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М.: Фармарус–Принт. 2002. 256 с.

⁶ Супотницький М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М.: Вузовская книга, 2000. 376 с.

факторів доквілля, та особливості саморегуляції епізоотичного процесу емкару великої рогатої худоби були метою нашої роботи.

Емфізематозний карбункул – ґрунтова інфекція великої рогатої худоби, яка посідає особливе місце в нозологічній структурі клостридіозів⁷. Хвороба за ареалом поширення в останні 100 років стабільно посідає одне з перших місць серед бактеріальних інфекцій⁸. В літературі появились відомості про випадок раптової смерті людини, причиною якої був збудник емкару – *C. chauvoei*⁹. Цей факт є підтвердженням того, що роль цього патогена до кінця не з'ясована¹⁰.

Не зважаючи на багаторічне вивчення проблеми емфізематозного карбункулу і накопичення певної суми знань щодо етіології, епізоотології, патогенезу та формування специфічного імунітету, усі континенти світу залишаються неблагополучними щодо цієї інфекції, а в деяких країнах епізоотична ситуація є неконтрольованою. Цьому значною мірою сприяє надгострий та гострий перебіг хвороби, що зазвичай закінчується летально. Первинна діагностика на рівні практичних лікарів ветеринарної медицини (клінічний і патолого-анатомічний методи) та лабораторна діагностика хвороби не завжди є чіткими та своєчасними, що веде до поширення збудника інфекції та створення епізоотичної напруги.

Не вивчено вплив деяких абіотичних та біотичних факторів на прояв емфізематозного карбункулу, не розкрито головних механізмів патогенезу і такого біологічного явища, як імунізуюча субінфекція. Це зумовлено шаблонним підходом до методології і методів вивчення хвороби і неврахуванням специфічних властивостей збудника, зокрема:

⁷ Бойко П.К. Ензоотичні спалахи емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби та їх основні причини. Вісник Сумського національного аграрного університету. 2009. № 6 (25). С. 26–31.

⁸ Kriek N.P. Odendaal M.W. Clostridium chauvoei infections. Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa. Oxford: University press. – 1994. Vol.2. P. 1320–1331.

⁹ Seimiya Y.M., Tamura T., Takahashi M., Murakami R., Sasaki k., Miazaki H. Sudden death in beef cattle possibly associated with Clostridial infection. – *J. Japan. Veter. Med. Assn.* 2006. Vol. 59. N10. P. 669–673.

¹⁰ Бойко П.К. Епізоотичний процес та специфічна профілактика емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби / автореф. дис. на здобуття наукового ступеня док. вет. наук.

– біологічної циркуляції *C. chauvoei* в абіотичних об'єктах зовнішнього середовища (фаза сапрофітизму) і взаємодії із макроорганізмом (фаза ентобіозу і фаза паразитизму);

– взаємодії специфічного паразита із господарем, яка є найбільш продуктивною фазою життєвого циклу і підтримки популяції клостридій у природі і завершується, як правило, смертю тварин; при цьому розмноження *C. chauvoei* не закінчується в живому організмі, а активно продовжується у труті.

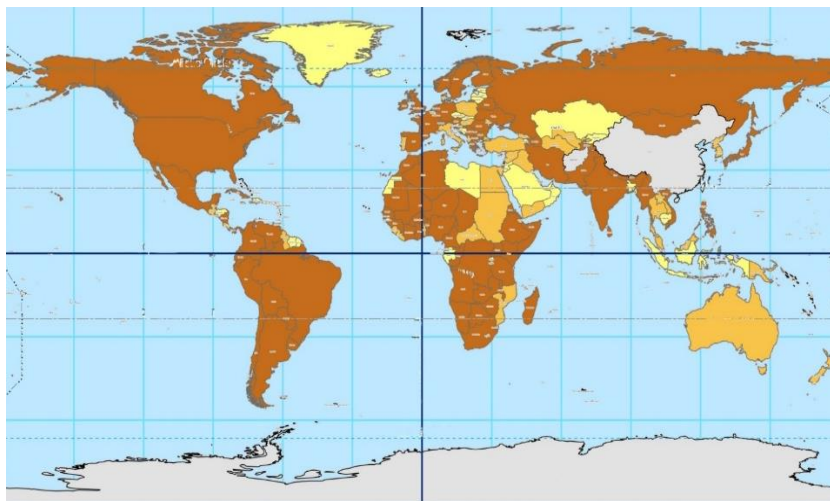
Питання про те, чи є ґрунт джерелом цього збудника, чи фактором його передачі, до цього часу не було предметом уваги дослідників, які вивчали епізоотологію емфізематозного карбункулу та екологію збудника інфекції. І як наслідок малоз'ясованою є взаємодія складових тріади: абіотичні фактори – *C. chauvoei* – організм сприйнятливих тварин, яка являє собою складне і винятково своєрідне явище. Відповідно до цього епізоотичний процес емфізематозного карбункулу слід розглядати як тетраду компонентів, що забезпечують виникнення і розповсюдження інфекції, зокрема: біологічне джерело етіологічного агента; ґрунт, де не лише зберігається, але й переживає збудник; механізм його передачі; сприйнятливі тварини та наявність в останніх ендогенних умов життєдіяльності *C. chauvoei*.

Сучасне знання епізоотологічних, як і епідеміологічних закономірностей виникнення і поширення інфекцій, дозволяє виділити три аспекти географічного методу вивчення епізоотичного процесу: перший, на рівні кількісних показників динаміки захворюваності в різних географічних зонах (констатація фактів, географія розповсюдження); другий, аналіз статистичних даних для встановлення причин нерівномірного розповсюдження інфекційної хвороби; третій, встановлення закономірностей розвитку епізоотичного процесу та його зв'язок з абіотичними, біотичними і технологічними чинниками, які забезпечують локалізацію епізоотичного процесу. На підставі цих даних формується система управління епізоотичним процесом. Вона складається із двох підсистем: епізоотологічного нагляду і власне протиепізоотичних заходів.

Епізоотологічний нагляд (моніторинг) при емфізематозному карбункулі великої рогатої худоби – це система постійної багатоаспектної оцінки динаміки розвитку епізоотичного процесу та його рушійних сил, а також природного, господарського і

технологічного середовища (факторів), що мають вплив на характер і ареал розповсюдження хвороби на конкретній території.

Вивчення епізоотичної ситуації з емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби в країнах світу показує, що в 1996 – 2004 рр. клінічний прояв інфекції спостерігався на території усіх континентів. Із 192 аналізованих країн у 1996 році хворобу діагностували у 91 країні, в 1997 р. – 95, в 1998 р. – 94, в 1999 р. – 87, у 2000 р. – 87, у 2001 р. – 86, у 2002 р. – 81, у 2003 р. – 89, у 2004 р. – 83 (рис. 1).



Умовні позначення: ■ – країни, де емфізематозний карбункул реєструється постійно; ■ – країни, де хвороба реєструється періодично; ■ – країни, де емфізематозний карбункул не реєструють; ■ – країни, звідки немає інформації щодо емкару.

Рис. 1. Схематичне зображення поширення емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби у країнах світу протягом 1996–2004 рр. (за даними МЕБ)

Наведені дані вказують на строкатість показників істинної епізоотичної ситуації з емфізематозного карбункулу. При цьому хворобу реєстрували на усіх континентах, де розводять велику рогату худобу. Проте в кожному із географічних регіонів є своя просторова і часова динаміка прояву епізоотичного процесу цієї інфекції. Найвища напруженість епізоотичної ситуації спостерігається на американському континенті, де середньорічна кількість спалахів

інфекції за період спостереження перевищує 1604,8. Дещо нижчий цей показник на африканському континенті – 1584,4 і вдвічі нижчий на азійському – 810,6 і вчетверо на європейському – 406,7 континентах. Найнижча середньорічна кількість спалахів цієї інфекції відзначена для країн Австралії та Океанії – 0,4.

Дані ретроспективних досліджень показують, що з часу першого опису С. Зерцаловим¹¹ спалаху емфізематозного карбункулу на території України вона є стаціонарно неблагополучною щодо цієї інфекції. З метою об'єктивної оцінки епізоотичної ситуації щодо емфізематозного карбункулу в Україні ми провели всестороннє вивчення статистичних даних, починаючи із 1971 по 2004 рр., бо як показав аналіз архівних даних, найбільш повна статистична інформація існує з 1971 року.

У табл. 1 наведені дані, що характеризують інтенсивність та екстенсивність прояву епізоотичного процесу емфізематозного карбункулу у розрізі регіонів України за період 1971–1995 рр.

В межах України чітко проглядається строкатість показників, що характеризують інтенсивність прояву епізоотичного процесу, зокрема смертність та летальність. Смертність при емфізематозному карбункулі тісно корелює із показником захворюваності ($r > 0,9$) і в середньому по Україні становить 14,64 псм. Летальність – показник, що характеризує важкість перебігу хвороби, по Україні становить 79,56%, а в окремих регіонах (Запорізька, Закарпатська, Львівська області) сягає 100%.

Отримані дані свідчать про просторову нерівномірність та часову динамічність напруженості епізоотичної ситуації щодо емфізематозного карбункулу в Україні.

Наведені вище дані та відсутність інтенсивного розвитку епізоотичного процесу (спорадичність прояву) вказують на неможливість використання положення мікробної теорії контагіозності для встановлення закономірностей виникнення і поширення емфізематозного карбункулу. Суть її полягає в тому, що виникнення інфекційних хвороб зумовлюється лише збудником інфекції, а всі інші чинники не мають суттєвого значення.

¹¹ Зерцалов С. Симптоматический карбункул у крупного рогатого скота. – *Ветеринарный вестник*. 1891. В.1. № 4. С. 12–15.

Таблиця 1

**Основні показники прояву інтенсивності (в просантіміле)
та екстенсивності (у відсотках) епізоотичного процесу
емфізематозного карбункулу в Україні (1971 – 1995 рр.)**

№	Область	Інцидентність	Захворюваність	Смертність	Летальність, %	Неблагополучність	Поширеність
1	Республіка Крим	4,34	12,49	10,86	86,96	1,52	0,061
2	Вінницька	3,27	16,68	15,82	94,85	1,26	0,050
3	Волинська	4,14	20,72	17,87	86,25	1,16	0,046
4	Дніпропетровська	3,71	14,52	14,06	96,81	1,57	0,063
5	Донецька	5,35	8,21	7,45	90,70	2,15	0,086
6	Житомирська	5,71	10,48	10,09	96,36	1,76	0,070
7	Закарпатська	3,27	13,08	13,08	100,00	0,83	0,033
8	Запорізька	0,98	3,33	3,33	100,00	0,52	0,021
9	Івано-Франківська	2,77	18,61	11,88	63,83	0,88	0,035
10	Київська	1,00	7,68	3,51	45,65	0,48	0,019
11	Кіровоградська	4,22	26,97	25,57	94,78	1,69	0,068
12	Луганська	2,90	23,18	16,18	69,79	1,27	0,051
13	Львівська	9,02	12,23	12,23	100,00	2,31	0,092
14	Миколаївська	2,41	18,77	16,36	87,18	1,04	0,042
15	Одеська	3,98	28,74	18,62	64,78	1,83	0,073
16	Полтавська	2,18	12,60	7,89	62,67	0,67	0,027
17	Рівненська	9,17	16,68	16,12	96,67	3,20	0,128
18	Сумська	8,06	26,48	26,25	99,13	2,22	0,089
19	Тернопільська	5,81	37,07	29,56	79,74	2,46	0,099
20	Харківська	5,60	25,51	23,37	91,61	1,77	0,071
21	Херсонська	1,23	3,20	2,22	69,23	0,68	0,027
22	Хмельницька	4,12	9,17	7,11	77,55	1,52	0,061
23	Черкаська	1,59	17,66	9,06	51,28	0,84	0,034
24	Чернівецька	13,59	35,38	29,40	83,10	6,76	0,271
25	Чернігівська	5,64	45,59	26,95	59,11	2,29	0,092
	Всього	4,35	18,41	14,64	79,52	1,63	0,065

Просторове поширення емкарної інфекції у розрізі регіонів вказує на нерівномірність територіальної напруженості епізоотичної ситуації. Для глибшого розуміння циркуляції збудника емфізематозного карбункулу та нерівномірності територіального

прояву епізоотичного процесу нами проведено додаткові дослідження, які дали змогу виявити закономірності взаємодії збудника інфекції з біотичним і абіотичним середовищем. Було встановлено, що в усіх природно-географічних зонах України є сприятливі умови для підтримки епізоотичного процесу цієї інфекції.

Стаціонарність як показник тривалості прояву епізоотичного процесу відзеркалює повторення спалахів інфекції в одному і тому ж епізоотичному вогнищі. Аналіз зібраних даних дозволив нам виявити в 14 областях України 30 неблагополучних пунктів, де через певні періоди часу спостерігалися повторні спалахи емфізематозного карбункулу (табл. 2).

Таблиця 2

Дані про повторні спалахи емфізематозного карбункулу в Україні (1971–1995 рр.)

Показник	Період (в роках), протягом якого були виявлені повторні спалахи інфекції									
	1	2	3	4	6	7	9	10	19	27
Випадки*	23	6	2	2	1	1	1	2	2	1
%	56,09	14,63	4,88	4,88	2,44	2,44	2,44	4,88	4,88	2,44

Примітка: Випадки* – кількість *повторних* спалахів інфекції в одних і тих же неблагополучних пунктах.

Дані табл. 2 свідчать про те, що активність стаціонарних епізоотичних вогнищ емфізематозного карбункулу в Україні найвища протягом перших трьох-чотирьох років і становить 80,5 %; протягом наступних періодів – лише 12,2% всіх повторних спалахів хвороби.

З іншого боку, ці дані вказують на те, що особливістю тривалості прояву епізоотичного процесу при емфізематозному карбункулі є виражена стаціонарність. Така епізоотологічна закономірність обумовлена, в першу чергу, високою стійкістю спор збудника до несприятливих факторів довкілля. Про це свідчать повторні спалахи хвороби через тривалі періоди (19–27 років)¹². Крім цього, така епізоотологічна ознака може обумовлюватися вегетацією спор

¹² Мандигра М.С., Гурський Р. Й., Бойко П. К. Особливості епізоотичного процесу при емфізематозному карбункулі великої рогатої худоби в Івано-Франківській області. *Ветеринарна медицина (міжзвідомчий тематичний науковий збірник)*. 2003. № 82. С. 376-380.

збудника інфекції в ґрунті і таким чином підтримувати певний рівень його популяції на неблагополучних територіях.

Для підтвердження цього положення, ми вивчили вплив пори року на прояв епізоотичного процесу емфізематозного карбункулу. Аналіз сезонного прояву інфекції вказує на те, що вона в Україні реєструється в усі пори року. Проте питома вага випадків клінічного прояву інфекції для кожного місяця року має свої відмінності (табл. 3).

Таблиця 3

**Сезонна динаміка емфізематозного карбункулу
в Україні (1971–2007 рр.)**

Пори року	Місяці року	Неблагополучних пунктів		Клінічно хворих тварин	
		Кількість	% до загальної кількості	Кількість	% до загальної кількості
Зима	Грудень	32	4,4	279	9,1
	Січень	44	6,0	210	6,9
	Лютий	51	7,0	143	4,7
Весна	Березень	49	6,6	304	9,9
	Квітень	65	8,8	180	5,9
	Травень	72	9,8	136	4,4
Літо	Червень	74	10,0	474	15,5
	Липень	71	9,6	184	6,0
	Серпень	73	9,9	338	11,1
Осінь	Вересень	96	12,9	536	17,5
	Жовтень	65	8,8	167	5,4
	Листопад	46	6,2	112	3,6
Всього		736	100	3063	100

З наведених у табл. 3 даних видно, що зростання кількості спалахів інфекції починається з квітня і триває аж до жовтня, досягаючи максимального підйому (96 спалахів) у вересні. На період з квітня по жовтень припадає 69,8% всієї кількості спалахів хвороби, що свідчить про виражену сезонність, яка припадає на літню пору року. В цей період відбувається активне випасання худоби, що створює умови для потрапляння в організм сприйнятливих тварин спор *S. chauvoei* з ґрунту та травмування слизових оболонок грубим кормом. Додатковим чинником є травмуванням однієї тварини іншою. Другою причиною такого стану є перебування на пасовищах

високо сприйнятливих тварин. Третім чинником є добра вгодованість останніх, яка настає у пасовищний період. В цей час молодняк, народжений взимку, під осінь досягає 6–10-місячного віку, втрачає до цього часу набуту колостральну опірність і набуває заводських кондицій вгодованості, що є визначальним у розвитку цієї інфекції¹³.

Спалахи емкару в інші періоди року, на нашу думку, виникали внаслідок згодовування сіна та інших кормів, заготовлених на інфікованих *C. chauvoei* територіях, або використання як підстилки торфу, заготовленого на природних луках, де до цього були пасовища для худоби.

Проте, відповіді на інші питання, що виникли в процесі моніторингу епізоотичної ситуації емфізематозного карбункулу в світі і в Україні, можна було б дати лише вивчивши закономірності розвитку інфекційного та епізоотичного процесів цієї інфекції.

Заразна хвороба як біологічне явище, за визначенням В.М. Жданова, – це взаємодія популяцій патогенного паразита з популяцією його господарів¹⁴. Загальнобіологічною основою патогенності мікроорганізмів є паразитизм, тобто їх пристосованість до забезпечення свого існування за рахунок особин іншого виду. Ця взаємодія визначає характер інфекційного процесу.

За типом паразитизму збудників інфекційних хвороб ділять на три великі групи¹⁵. Облігатні паразити – їх єдиним середовищем існування завжди слугує якийсь інший господар. Тому незалежно від шляхів передачі такі збудники відзначаються найбільш вираженою залежністю від господарів. Факультативні паразити – окрім організму господаря, в процесі циркуляції хвороботворні мікроорганізми можуть різною мірою використовувати зовнішнє середовище. У випадкові паразити, що складають цю групу входять збудники типових сапронозів, для яких зовнішнє середовище (грунт, вода, рослинні та інші органічні субстрати) слугують нормальним і найбільш звичним середовищем проживання. Ці фундаментальні ознаки взаємодії паразита з господарем залишилися поза увагою

¹³ Coetzer J.A.M., Thompson G.R., Tustin R.Cl. Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa. Kriek N.P. In: Clostridium chauvoei infections / N.P. Kriek, M.W. Odendaal. Oxford: University press. 1994. Vol. 2. P.1320-1331.

¹⁴ Жданов В.М. Эволюция заразных болезней человека. М.: Медицина, 1964. 346 с.

¹⁵ Бакулов И.А. Учение об эпизоотическом процессе. М.: Колос, 1972. 311 с.

науковців з проблем клостридіозів. Тому ми поставили за мету вивчити особливості паразитизму *C. chauvoei*. Це дозволило нам більш об'єктивно визначити патогенетичні особливості збудника інфекції, розширити наші уявлення про епізоотичний процес та розробити засади більш ефективного управління цим процесом.

Вивчали інфекційний процес емфізематозного карбункулу в експерименті на лабораторних тваринах і на телятах та при спонтанному виникненні клінічного прояву інфекції. При цьому ми врахували дані літератури тому, що *C. chauvoei* мають короткостроковий період перебування у вегетативній стадії як в умовах *in vivo*, так і *in vitro*^{16,17}.

На першому етапі проведено 3 досліді на морських свинках.

У першому досліді вивчали здатність спор *C. chauvoei* вегетувати у харчо-травному тракті морських свинок; у другому – можливість спор збудника емфізематозного карбункулу проникати із травного тракту, у кров'яне русло, тканини і органи сприйнятливою організму; у третьому – у яких органах і тканинах осідають і як довго в них затримуються спори *C. chauvoei*, якщо їх ввести безпосередньо у кров'яне русло.

Наявність спор *C. chauvoei* у калових масах морських свинок визначали методом посіву на середовище Кітта-Тароцці та кров'яний глюкозний м'ясо-пептонний агар, а вегетативних форм – за допомогою непрямого варіанту МФА. Для першого ступеня використовували овечу антишавову-сироватку, а для другого – мічені антиовіс глобуліни.

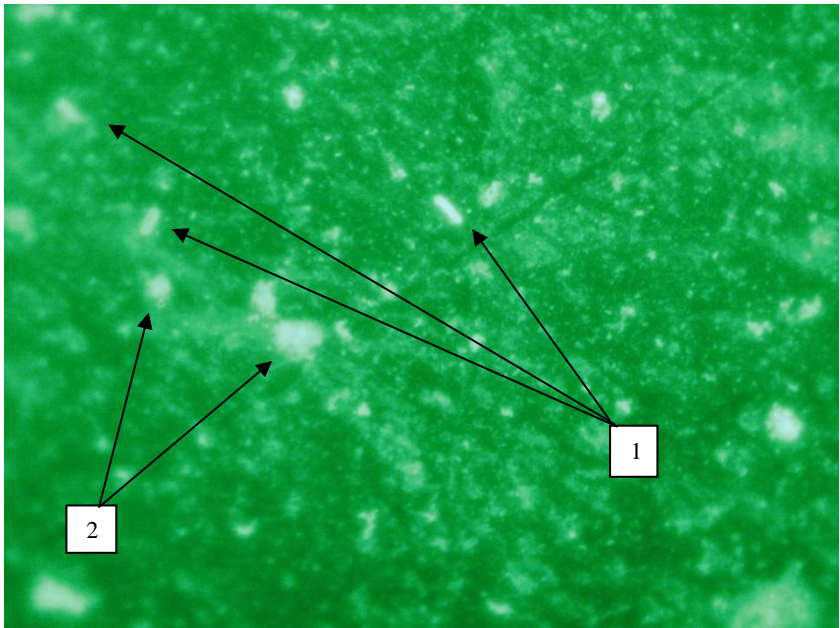
Встановлено, що *C. chauvoei* виділяється із травного тракту морських свинок, починаючи із 10-ої години після початку досліді, а вегетативні форми можна виявити у фекаліях на 24-ій годині досліді (рис. 2).

Отримані дані свідчать, що у травному тракті морських свинок існують умови для проростання спор *C. chauvoei* у вегетативні форми, а значно триваліший період виділення тест-штаму порівняно з періодом виявлення вегетативних форм в калових масах може бути

¹⁶ Каган Ф.И., Коваленко Я.Р. Биологические и антигенные свойства возбудителя эмфизематозного карбункула рогатого скота *B. Chauvoei*. *Архив биологических наук*. 1933. Т. XXXIV. Вып.1–3. С. 349–356

¹⁷ Merchant I.A., Packer R.A. The genus *Clostridium*. In: *Veterinary Bacteriology and Virology*. 6th ed. Iowa: State University Press, 1996. P. 492–526.

обумовлений тим, що утворені вегетативні форми у кишечнику морської свинки знову переходять у спорові.



Умовні позначення: 1 – вегетативні клітини *C. chauvoei*, свічення 3-4 хрести; 2 – артефакти.

Рис. 2. Вегетативні клітини тест-штамів *C. chauvoei* у фекаліях морської свинки; непрямий варіант МФА

Встановлення факту значно тривалішого виділення спор *C. chauvoei* із організму тварин із травного тракту вказує на їх можливість перебувати та розмножуватися у ньому довше ніж 96 год., а можливо й проникати через стінку кишечника в органи і тканини організму.

Тоді яка доля спор збудника емкару при потраплянні їх в організм сприйнятливих тварин? Як поведуть себе спори при потраплянні їх в травний тракт або ж безпосередньо в кров'яне русло? Відповідь на ці питання ми вирішили з'ясувати, провівши другий і третій досліди на морських свинках. За робочий варіант взято високовірулентний штамп Л-7 *C. chauvoei*. Для дослідження виготовили дві робочих суспензії живих спор вказаного штаму із концентрацією 1 млрд./см³ і 2 млрд./см³.

В ході цих дослідів встановлено, що спори *S. chauvoei* проникають через слизову оболонку травного тракту та осідають у паренхіматозних органах і тканинах організму. Елімінація спор з цих органів і тканин триває протягом п'яти діб від моменту потрапляння їх у травний тракт піддослідних тварин. Збудник інфекції найчастіше і найдовше виявлявся у гомогенатах м'язової тканин, печінки і в декількох випадках у гомогенатах легень.

У третьому досліді вивчали поведінку спор збудника емфізематозного карбункулу при уведенні їх безпосередньо в кров'яне русло морської свинки.

Для цього за принципом аналогів було сформовано дві дослідні групи (по 9 тварин у кожній) морських свинок масою 400 ± 30 г. Тваринам першої і другої груп внутрішньосерцево вводили суспензію спор відповідно по 1 і 2 млрд./гол. По дві морські свинки з кожної групи слугували як контрольні тварини. Через 3, 6, 12, 24 і 48 год. та через 4, 10, 20 і 30 діб після внутрішньосерцевого уведення їм суспензії спор присипляли по одній тварині з кожної групи. Мазки-відбитки із печінки, нирок, легень та м'язової тканин (стегнова група м'язів) досліджували мікроскопічно: для виявлення вегетативних форм фарбували за методикою ІЕМ, для виявлення спор – за Пешковим. Виділення *S. chauvoei* з наступною імунофлуоресцентною ідентифікацією проводили на середовищі Кітта-Тароцці та кров'яному глюкозному м'ясо-пептонному агарі.

Інфікування органів і тканин спорами *S. chauvoei* можна виявити вже на першій годині після уведення суспензії спор у кров'яне русло дослідних тварин. Тривалість інфікування органів і тканин, як показують результати дослідів, триває залежно від дози введених спор та органу їх локалізації. Найшвидше елімінують спори збудника емкару із нирок, трохи повільніше із легень; до 10 діб триває елімінація спор із печінки. Проте найдовше спори *S. chauvoei* затримуються у м'язовій тканині – культуру тест-штаму із гомогенату м'язової тканини виділено на 20-ту добу.

Також було встановлено, що культури, отримані із латентних спор, які протягом 10–20 діб перебували в організмі сприйнятливої тварини, не втрачали своєї високої вірулентності.

Отримані в умовах експерименту дані показують, що в організмі сприйнятливих до *S. chauvoei* тварин мікроорганізми, уведені з кормом, розмножуються в кишківнику і заносяться в усі органи і тканини, де можуть перебувати понад 20 днів, не викликаючи патологічного процесу.

Ці досліді дозволяють об'єктивніше розглянути механізм розвитку імунізуючої субінфекції. На нашу думку, елімінація спор збудника емкару, які потрапили в органи і тканини сприйнятливого організму і певний час перебувають там, відбувається через стадію їх вегетації. Адже самі спори є слабо антигенними і, як правило, не елімуються імунокомпетентними клітинами напряму, а лише через фазу їх вегетації. При цьому розкривається весь комплекс поверхневих антигенних детермінант збудника, в тому числі й екзотоксинів, що в кінцевому наслідку веде до стимуляції імунної системи, утворення цілої гамми антитіл, з допомогою яких й настає елімінація збудника, а разом із тим формування активного імунітету. Йде поступове накопичення антитіл, формується пул специфічних клітин пам'яті. В ході онтогенезу таких підпорогових за величиною інфекційної дози потраплянь збудника емкарної інфекції може бути не одне, а декілька за пасовищний сезон, а тим паче на неблагополучних щодо емфізематозного карбункулу територіях. Звісно, що імунна система організму тварини постійно перебуває в стані імунного напруження від навантаження не лише антигенами *S. chauvoei*, але й антигенами інших споріднених видів кластридій, які в ході еволюції пристосувалися до ентобіотичної фази існування.

Розвиток інфекційного процесу без прояву клінічних ознак можливий при спонтанному потрапленні в організм сприйнятливих тварин *S. chauvoei*, у першу чергу, із кормом. Взаємодія хвороботворних кластридій із сприйнятливим організмом може розвиватися у двох напрямках – повільному розвитку імунізуючої інфекції або гострому перебігу інфекційного процесу.

Для вивчення причин цих біологічних явищ було поставлено дослід на морських свинках. За принципом аналогів відібрано три групи тварин живою масою 400 ± 30 г по 5 тварин у кожній групі. Тваринам першої дослідної групи вводили в стегнову групу м'язів по $0,5 \text{ см}^3$ суспензії 500 млн. живих спор на стерильному 0,85 % розчині натрію хлориду; тваринам другої групи – по $0,5 \text{ см}^3$ суспензії 500 млн. живих відмитих спор в стерильному 2,5 % розчині кальцію хлориду, а тваринам 3-ої групи – по $0,5 \text{ см}^3$ 24-годинної культури тест-штаму *S. chauvoei*, вирощеної на середовищі Кітт-Тароці. Двом контрольним морським свинкам внутрішньом'язово вводили по $0,5 \text{ см}^3$ стерильного 2,5 % розчину кальцію хлориду (перший контроль) та 2 морським свинкам – по $0,5 \text{ см}^3$ прокип'яченої протягом 0,5 год. 24-годинної культури тест-штаму (другий контроль). Спостереження за тваринами вели 5 діб (табл. 4.).

Таблиця 4

Виникнення інфекційного процесу емфізематозного карбункулу у морських свинках за різних умов інфікування суспензіями спор вірулентного штаму *S. chauvoei*

Групи тварин	Результати дослідів			
	n	Захворіло	Вижило	
			Голів	Відсоток
Перша дослідна (живі спори + 0,85% р-н NaCl)	5	1	4	80
Друга –«»- (живі спори + 2,5 % р-н CaCl ₂)	5	5	0	0
Третя –«»- (24-годинна культура)	5	5	0	0
Контроль перший (2,5 % р-н CaCl ₂)	2	0	2	100
Контроль другий (прокип'ячена культура)	2	0	2	100

Аналізуючи результати цього дослідів (табл. 4.), приходимо до висновку про неможливість відмитих спор *S. chauvoei* самостійно викликати патологічний процес в організмі сприйнятливих тварин без значної альтерації тканин господаря у місці їх перебування. Отже, без створення у місці перебування спор відповідних сприятливих умов, до яких відносимо місцеве порушення кровообігу, недостатнє надходження кисню, анаеробні умови або зниження окисно-відновного потенціалу та інше, спори *S. chauvoei* не здатні самостійно викликати патологічний процес.

Очевидно, за будь-якого способу потрапляння спор збудника емкару в організм сприйнятливих тварин, де вони певний час можуть перебувати у латентному стані, потрібні вторинні етіологічні чинники – певні умови, що забезпечують можливість послідовного включення та реалізації генетично обумовлених процесів розмноження та прояву ознак паразитизму клостридій.

Для більш детального вивчення цих процесів було проведено наступний дослід на морських свинках, в організмі яких однозначно персистують живі спори вірулентного штаму збудника емфізематозного карбункулу. Для створення анаеробних умов був використаний розчин кальцію хлориду, який здатний викликати змертвіння м'яких тканин організму в місцях внутрішньо-м'язового або підшкірного його введення (табл. 5).

Таблиця 5

**Залежність виникнення і розвитку клінічної форми
інфекційного процесу у морських свинок, інфікованих спорами
C. chauvoei, від періоду (в годинах) між часом введення спор
та часом завдання глибоких пошкоджень місць, багатих
на м'язову і пухку сполучну тканини**

Група	Стан інфікованих морських свинок після внутрішньо-м'язового уведення їм розчину CaCl ₂ (номер групи):									Контролі	
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	6-а	7-а	8-а	9-а	1-й	2-й
Загинуло	4	5	5	4	2	1	1	0	0	0	2
Вижило	1	0	0	1	3	4	4	5	5	2	0
Відсоток загиблих	80	100	100	80	40	20	20	0	0	0	100

З даних табл. 5 видно, що всі 5 морських свинок, яким внутрішньосерцево ввели по 5 млрд. живих відмитих спор вірулентного штаму *C. chauvoei*, а замість розчину кальцію хлориду увели ізотонічний розчин натрію хлориду (9-а група), залишилися живими і клінічно здоровими. В той же час клініка хвороби із летальним кінцем спостерігалася у 100 % морських свинок, яким через 48 і 72 год. після ін'єкції спор *C. chauvoei* завдали ушкодження м'язів. Серед морських свинок, яким травми були завдані через 24 і 96 год., вижило лише по одній морській свинці. Із збільшенням періоду від моменту потрапляння спор до часу заподіяння глибоких ушкоджень м'язової тканини ймовірність розвитку емкарного патологічного процесу суттєво зменшується. Так, через 144 год. (6-а група) і 168 год. (7-а група) захворіло і загинуло з клінікою емфізематозного карбункулу по одній морській свинці із п'яти, взятих для досліду, а створення умов для розвитку збудника інфекції на 192 годині (8-а група) не спричинило клінічного прояву інфекції у жодної із заражених тварин.

Отримані дані підтверджують факт тривалої персистенції спор збудника в організмі сприйнятливих тварин без розвитку клінічної форми інфекції, якщо протягом цього періоду в інфікованому організмі не будуть створені відповідні умови для їх безперешкодного проростання і розмноження.

Дані цих дослідів дають підставу дотримуватися думки, що: по-перше, паразитизм *C. chauvoei* має факультативний характер; по-друге, травматизм є одним із неспецифічних факторів створення в

організмі сприйнятливих тварин умов, без яких неможливе безперешкодне розмноження латентних спор збудника інфекції.

Травматизм як явище, що спричиняє виникнення незаразної патології у великої рогатої худоби, є одним із етіологічних чинників емфізематозного карбункулу. Пік його часової динаміки в процесі онтогенезу ніким спеціально не вивчався. За даними наших етіологічних спостережень, він припадає на вік 6–18 міс. – період, коли йде інтенсивний ріст кістяка і м'язів. В цей час починає формуватися і проявлятися статева зрілість, підвищена фізична активність і боротьба за лідерство. Завдані травми м'язової тканини (розрив дрібних судин і порушення цілісності м'язових волокон) ведуть до створення анаеробних умов, вкрай необхідних для вегетації спор *C. chauvoei* і реалізації патогенних, тобто паразитарних механізмів його геному. А вони, як свідчать літературні дані та наші дослідження, є дуже специфічні і еволюційно пристосовані до такого роду так званих випадкових умов. Проростаючи, спори насамперед виділять в навколишнє середовище цілу гаму ферментів інвазивності: гемолізін, який викликає лізис еритроцитів на місці крововиливу; фермент ДНК-азу, здатну гальмувати активність фагоцитів; гіалуронідазу, яка розщеплює гіалуронову кислоту, забезпечуючи цим активне поширення вегетативних форм збудника; цукролітичні ферменти, які утилізують глікоген та інші багатоатомні цукри і ведуть до накопичення значної кількості газів, які порушують кровопостачання місця розмноження збудника, даючи йому можливість безперешкодно розмножуватися. Особливе місце у створенні умов для розмноження *C. chauvoei* створює набрякоутворюючий токсин, здатний викликати стаз крові у капілярах та дрібних судинах, порушуючи цим гемодинаміку уражених ділянок, що в свою чергу веде до створення анаеробних умов, які сприяють розмноженню збудника.

Цей побіжний перелік факторів, що зумовлюють патогенну дію *C. chauvoei*, свідчить про те, що паразитична форма мікроорганізму в еволюції існування виду є випадковою. Зважаючи на те, що в біології *C. chauvoei* кожна із форм (сапрофітична, ентобіотична і паразитична) його існування є, по-своєму, важливою, паразитизм збудника емфізематозного карбункулу стосовно великої рогатої худоби слід вважати факультативним.

Вивчаючи особливості виникнення і розвитку клінічного прояву інфекційного процесу емфізематозного карбункулу за спонтанного та експериментального його виникнення, було встановлено, що

тривалість перебігу та ознаки його прояву залежать від трьох основних чинників: інкубаційного періоду, умов, у яких розвивається інфекційний процес, та фізіологічного стану сприйнятливих тварин.

Проведені нами дослідження в низці господарств Волинської області, де спостерігалися спонтанні спалахи емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби, дають підставу стверджувати, що інкубаційний період при цій інфекції є значно тривалішим, ніж той, що подається у літературі, і становив від 31 до 44 діб.

Іншу тривалість інкубаційного періоду спостерігаємо у телят та лабораторних тварин за експериментального емфізематозного карбункулу (табл. 6).

Таблиця 6

Тривалість інкубаційного періоду за експериментального емфізематозного карбункулу у телят, ягнят та морських свинок

Вид тварини	Вік і вага, в кг	Кількість*	Штам <i>S. chauvoei</i>	Культура	Доза, см ³	Інкубаційний період, год.
Телята	3 міс., 80 кг	3	Л-7	24-годинна	5	4,5–12
Ягнята	6 міс., 21 кг	3	Л-7	24-годинна	5	3–4
М. свинки	400±50 г	90	Л-7	48-годинна	0,5	4–7
М. свинки	400±50 г	20	R-15	48-годинна	0,5	6–9

Примітка: * – зазначена кількість морських свинок, ягнят і телят – це ті тварини, які були задіяні в низці дослідів з вивчення патогенезу емкару, екології збудника, вірулентних властивостей польових та виробничо-контрольних штамів *S. chauvoei*, а не спеціально для вивчення тривалості інкубаційного періоду.

Дані табл. 6 свідчать про те, що інкубаційний період за експериментального емфізематозного карбункулу є досить коротким – від 4 год. (у ягнят та морських свинок) до 9–12 год. у морських свинок і телят. Такий короткий інкубаційний період за експериментальної інфекції, що зазвичай відтворюється в умовах лабораторії або ізолятора біофабрики, характеризує здатність культур виробничих та деяких музейних штамів, яких постійно чи періодично проводять через організм сприйнятливих тварин, не лише підтримувати на певному рівні потенційні токсигенні властивості, але й підсилювати їх. Очевидно, токсигенність та вірулентність як дві

складові, що у комплексі характеризують одну властивість – патогенність, у *S. chauvoei* є константами динамічними та індуктивними, тобто такими, що стимулюються субстратом (у даному випадку як субстрат виступають ушкоджені тканини сприйнятливої організму).

Наші спостереження щодо тривалості інкубаційного періоду за емфізематозного карбункулу дають нам підставу припустити, що його тривалість тісно пов'язано із біологічною особливістю збудника емфізематозного карбункулу – в природних умовах збудник потрапляє в організм сприйнятливої тварини лише через травний тракт. Дослідами на морських свинках нами встановлено, що спори *S. chauvoei* можуть перебувати у латентному стані в організмі сприйнятливих тварин протягом 20 днів. Вони поступово елімінуються з організму, не викликаючи патологічного процесу, якщо останній не буде створений іншими чинниками (фізичними, хімічними, механічними). Тобто *S. chauvoei* проявляє себе як збудник інфекції лише у тому місці, де виявляться його спори і є сприятливі та безперешкодні умови для розкриття його ферментів патогенності (гемолізину, гіалуронідази, цукролітичних ферментів, ДНК-ази тощо).

Щодо особливостей клінічного прояву інфекційного процесу, то емфізематозний карбункул слід характеризувати як токсикоінфекцію, що розвивається за типом газової гангрени, із блискавичним вибухоподібним розмноженням його збудника у місці патологічного процесу з одночасним блокуванням іннервації ушкоджених ділянок тіла (втрата больової і тактильної чутливості, місцеве зниження температури) та токсемією, що призводить до порушення функції життєво важливих центрів (порушення ритму дихання, серцебиття); токсинемія супроводжується бактеріемією, яка завершується в агональній стадії і не впливає суттєво на макроскопічні патологоанатомічні зміни. Все це врешті формує типову для емфізематозного карбункулу картину клінічних ознак, патолого-анатомічних і гістологічних змін.

Клінічні зміни в уражених емфізематозним карбункулом тварин інколи можуть нагадувати такі, що мають місце при інших гострих заразних хворобах, зокрема, сибірці, пастерельозі, злякисному набряку. Розмаїття клінічних ознак прояву інфекції можна поділити на дві групи – неспецифічні та специфічні.

До першої групи відносимо такі ознаки як кульгавість, раптова загальна слабкість, втрата апетиту, незначне підвищення температури

тіла, прискорене серцебиття 120 уд./хв. та інколи порушення частоти дихальних рухів – нетривале прискорення дихання з наступним його сповільненням; у тварин, в яких патологічний процес локалізується у тканих шії, підгрудка, грудного відділу, виявляють пінисті витоки із ротової порожнини.

Характеризуючи послідовність маніфестації перших клінічних ознак неспецифічного характеру, можна відзначити, що вони з'являються майже одночасно. У жодному випадку спонтанного інфікування *S. chauvoei* ми не спостерігали підвищення температури вище, ніж 40,6°C. За експериментального емкару на телятах та ягняті, викликаного високопатогенними штамами *S. chauvoei* Л-7 та R-15, нами не виявлено підвищення температури тіла вище, ніж 39,5°C

З інших ознак клінічного прояву експериментального емкару слід відзначити наступне. Тварина лежить на боці здорової кінцівки; дихання поверхневе, сповільнене. Сіднична група м'язів здута; припухлість чітко виступає над маклоком і вирівнюється з остистими відростками крижової кістки (рис. 3); вона холодна, при перкусії відчувається ясний тимпанічний звук; очі заплющені; тварина не реагує на больові подразнення; пульс не прощупується; загальний стан з кожною годиною різко погіршується; вона скрегоче зубами, голова закинута вгору, очний рефлекс відсутній. Дихання важке, переривчасте; пульс ниткоподібний – не підраховується, з'являються ознаки агонії.

Дослідження деяких показників крові у телят за експериментального емфізематозного карбункулу, показало, що у процесі розвитку патологічного процесу, в організмі телят спостерігається поступове, але неухильне наростання кількості еритроцитів, збільшення концентрації гемоглобіну та загального білка. Можна припустити, що ушкодження тканин в місці уведення культури, яке супроводжується прогресуючим набряком тканин і випотом великої кількості ексудату при втраті апетиту і відсутності спраги у хворих на емкар тварин, веде до згущення крові, а отже, і до зростання вмісту еритроцитів і збільшення концентрації загального білка та гемоглобіну. У термінальній стадії спостерігали різке зменшення концентрації еритроцитів, яке очевидно пов'язане із їх гемолізом внаслідок токсинемії.

До групи специфічних клінічних ознак відносимо крепітацію в уражених ділянках тіла та наявність специфічної припухлості, яка на перших порах гаряча, болюча, а через декілька годин стає холодною і безболісною.



Рис. 3. Експериментальний емкар. Вимушено лежаче положення; набряк у ділянці тазостегнової групи м'язів різко виступає над маклоком

На особливу увагу заслуговують ознаки хвороби, що розвиваються після патологічних пологів. На другу добу після надання пологової допомоги проявляються ознаки, що асоціюються із пошкодженням тазових кінцівок або ж післяродовим залежуванням. Такі ознаки та відсутність підвищення температури тіла спричиняють встановлення хибного діагнозу і, як наслідок, неправильного лікування та загибелі тварини. Це зрештою призводить до значного розповсюдження збудника інфекції в довкіллі.

Іншою особливістю клінічного прояву інфекційного процесу емфізематозного карбункулу є його блискавичний, надгострий та гострий перебіг. Нами встановлено, що при експериментальному емкарі у телят і ягняти період від моменту появи перших клінічних ознак до моменту загибелі становив 18–31 год. На жаль, практичні спеціалісти ветеринарної медицини не враховують цієї особливості перебігу хвороби, що нерідко призводить до діагностичних помилок.

Патолого-анатомічні зміни у випадках експериментального емкару та у випадках спонтанної інфекції, мали яскраво виражений локальний характер і обмежувалися переважно змінами в ураженій

ділянці. Труп не здуті. Уражена кінцівка порівняно з неураженою помітно збільшена з чітко вираженим крепітуючим набряком. Шкіра сильно натягнута, її неможливо взяти у складку. В підшкірній клітковині кров'янистого кольору драглиста маса, пронизана пухирцями газу; в уражених м'язах (рис. 4) – геморагічні ділянки: м'язи в цих місцях темно-червоного або чорного кольору, пронизані пухирцями газу, мають губчастий вигляд, а при їх розрізі відчувається запах згірклого масла. Регіональні лімфовузли збільшені, на розрізі темно-червоного кольору з крововиливами. Кров темного кольору, скипіла.



Рис. 4. Патологоанатомічні зміни у місці введення культури *S. chauvoei* за експериментального емкару.

Зміни, що ми бачимо на цьому рисунку, були в минулому підставою назвати емфізематозний карбункул чорною чвертю (black quarter) або чорною ногою (black leg).

Отже, із особливостей патологоанатомічної картини при емфізематозному карбункулі великої рогатої худоби слід відзначити місцевий характер патологічних змін, патогномонічними із яких є: чітко виражена і, як правило, обмежена фасціями уражених м'язів крепітуюча припухлість; наявність у підшкірній клітковині в ділянці набряку ексудату солом'яно-жовтого, червонуватого або темно-червоного кольору та пухирців газу у сполучній тканині над ураженими м'язовими тканинами; характерні зміни ураженої мускулатури – м'язові волокна темно-червоного або чорного кольору, сухі, ламкі; відчувається запах згірклого вершкового масла.

Гістоморфологічно найбільш виразні зміни виявлено у м'язовій тканині уражених ділянок тіла. Вона у стані набухання і коліквацийного некрозу. М'язові волокна розширені пухирцями газів (рис. 5).

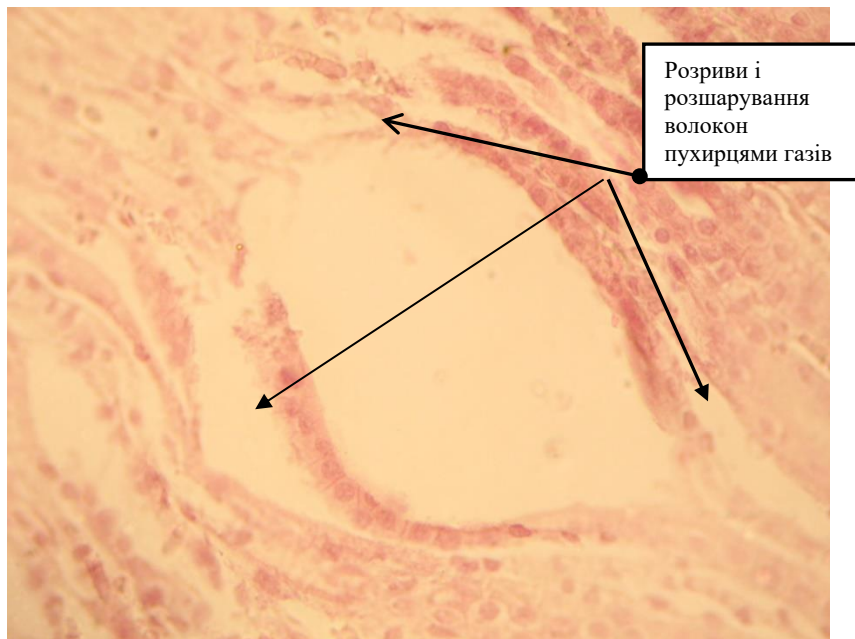


Рис. 5. Патоморфологічні зміни в ураженій м'язовій тканині при експериментальному емкарі у телят (фарбування гематоксилін-еозином)

Таким чином, підводячи підсумок проведеним дослідженням з вивчення інфекційного процесу варто відзначити наступне.

1. Паразитизм *S. chauvoei* стосовно великої рогатої худоби має факультативний характер;

2. Клінічний прояв інфекційного процесу емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби характеризується:

– інкубаційним періодом, тривалість якого залежно від шляху потрапляння збудника та часу створення сприятливих для розвитку мікроорганізму умов коливається від декількох годин до 44 діб;

– надгострим та гострим перебігом;

– відсутністю або незначним короткотривалим підвищенням загальної температури тіла, але не вищої за 40,6°С;

– утворенням розлитих набряків, у короткочасовій динаміці розвитку яких спостерігаємо дві чітко виражених фази: перша – гострого місцевого запалення (почервоніння, ексудація, підвищення температури, болючість, порушення функції); друга – газової гангрени (втрата больової і тактильної чутливості шкіри, місцеве зниження температури, накопичення газів, що проявляється крепітацією при натискуванні);

– кульгавістю, що швидко (впродовж декількох годин) переходить у неможливість пересуватися у випадках ураження м'язів кінцівок;

– пінистими витоками з ротової порожнини, удушенням та здуттям передшлунків у випадках локалізації емкарних набряків у підшелеповому просторі, підгрудку та в грудній порожнині;

3. Патолого-анатомічні зміни характеризуються:

– крепітуючими набряками;

– гангренозними набряками, що, як правило, обмежені фасціальними просторами уражених груп м'язів;

– наявністю у підшкірній клітковині ексудату від солом'яно-жовтого до темно-червоного кольору та пухирців газу у пухкій сполучній тканині;

– специфічним запахом згірклого вершкового масла, який добре відчувається за умови розтину уражених тканин;

– темно-червоним або чорним кольором, сухістю та ламкістю уражених м'язових волокон.

Патогномонічними, на наш погляд, ознаками клінічного прояву емкарної інфекції у великої рогатої худоби та патолого-анатомічних змін, що розвиваються при цьому, слід вважати наявність специфічних крепітуючих набряків, пухирців газів у пухкій сполучній тканині уражених частин тіла, специфічного запаху згірклого вершкового масла, чорний колір, сухість та ламкість уражених м'язових волокон.

Наші дослідження випадків спонтанного прояву емкарної інфекції переконують у тому, що за первинної діагностики хвороби, яка ґрунтується лише на клінічному методі, особливо у випадках, коли захворювання у господарстві виникає вперше, ветеринарні спеціалісти можуть припускатися діагностичних помилок.

Зважаючи на це, практичні спеціалісти та лабораторні працівники ветеринарної медицини повинні враховувати, що діагностика цієї

інфекції повинна бути комплексною і ґрунтуватися на знанні як особливостей клінічного прояву і патолого-анатомічних змін, так і епізоотологічних особливостей інфекції і закономірностей розвитку епізоотичного процесу.

Вивчення епізоотичного процесу дозволяє встановити закономірності виникнення і розповсюдження інфекції, що є фундаментальною основою розробки системи управління вказаним біологічним процесом або його ліквідації. Але про це йтиметься в наступній нашій роботі.

ВИСНОВКИ

1. Для емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби характерним є панзоотичне розповсюдження збудника хвороби із спорадичним та ензоотичним проявом інфекції на території кожного з континентів. Така епізоотологічна закономірність може бути обумовлена особливістю екології збудника та формою його паразитизму, анаеробними і споротворними властивостями хвороботворного мікроорганізму, а також певними природно-кліматичними умовами, в яких збудник інфекції зберігається, а можливо, й розмножується поза межами організму тварин.

2. Епізоотичний процес емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби в Україні характеризується постійністю, часовою нерівномірністю інтенсивності та спорадичністю прояву, наявністю загальної тенденції до повільного згасання його напруженості.

3. В кожній природно-географічній зоні є області з високим індексом епізоотичності, що свідчить про існування у кожній із них умов, які сприяють підтриманню епізоотичного процесу, що може бути наслідком різкого скорочення поголів'я великої рогатої худоби та овець.

4. Особливістю прояву епізоотичного процесу емфізематозного карбункулу є виражена стаціонарність. Найвища активність епізоотичних вогнищ емфізематозного карбункулу спостерігається протягом перших трьох-чотирьох років і становить 80,5 % від усіх повторних спалахів інфекції.

5. Емфізематозний карбункул проявляється цілорічно із вираженою сезонністю, яка припадає на літні місяці року.

6. Патогенез емфізематозного карбункулу – складний процес взаємовідносин між мікроорганізмом та організмом тварини, при якому спори збудника інфекції, потрапивши з кормом в організм тварини, здатні розмножуватися у кишківнику і виділятися у

зовнішнє середовище (ентобіоз) та проникати через його стінку в тканини і викликати латентний стан недовготривалої інфекції (імунізуюча субінфекція), а за умови створення локальних анаеробних зон зі зниженим окисно-відновним потенціалом тканин патоген проростає і безперешкодно розмножується, викликаючи клінічний прояв інфекційного процесу.

7. Інфекційний процес емфізематозного карбункулу виникає на тканинному рівні внаслідок послідовної дії неспецифічних етіологічних факторів (закриті травми, крововиливи, ішемічні стани), які створюють локальні анаеробні умови в тканинах, де *S. chauvoei* «вибухоподібно» розмножується і продукує специфічні фактори агресії, перманентно розширюючи територію для формування високопатогенної популяції, а організм господаря не здатний блокувати (локалізувати) патологічний процес, що обумовлює надгострий або гострий перебіг у формі токсикоінфекції.

8. В основі розвитку клінічних ознак емфізематозного карбункулу лежить комплексний вплив екзотоксину та продуктів розпаду уражених клітин локально на тканини та загально на життєво важливі центри організму і, як наслідок, після інкубаційного періоду, що триває від декількох годин до 44 днів, проявляються клінічні ознаки подвійного характеру – неспецифічні (кульгавість, загальна слабкість і втрата апетиту, інколи підвищення температури тіла до 40,6°C, серцебиття 120 уд./хв., виділення піни з ротової щілини) та специфічні (крепітація в уражених ділянках тіла та наявність специфічної припухлості, яка на початку розвитку гаряча, болюча, а через декілька годин стає холодною і безболісною).

Таким чином, детальне вивчення патогенезу і клінічного прояву інфекційного процесу емфізематозного карбункулу розкриває суть паразитизму цього виду клостридій і дає можливість, по-іншому, поглянути на стратегії паразитизму інших патогенних клостридій, є підставою для глибшого вивчення екології останніх та їх взаємовідносин із популяціями господарів, що дасть можливість розкрити нові особливості епідемічного та епізоотичного процесів цих клостридіозів, і на основі отриманих результатів вибудувати більш ефективну систему епідемічного нагляду та контролю цих інфекцій.

АНОТАЦІЯ

Емфізематозний карбункул посідає особливе місце серед клостридіозів великої рогатої худоби. Випадок раптової смерті

людини, причиною якої був збудник емкару – *S. chauvoei*, показує, що роль цього патогена до кінця не з'ясована. Залишаються до кінця невивченими особливості джерела збудника інфекції, патогенезу, інфекційного процесу та саморегуляції епізоотичного процесу.

У нашій роботі на підставі ретроспективних та експериментальних досліджень викладено результати моніторингу епізоотичного процесу емфізематозного карбункулу в світі та Україні, а також особливості інфекційного процесу цієї хвороби за спонтанного її прояву та в експерименті.

Встановлено панзоотичне розповсюдження збудника хвороби із спорадичним, ензоотичним та нерівномірним проявом інфекції на території п'яти континентів світу в просторі і часі. Найвищу напруженість епізоотичної ситуації спостерігали на американському та африканському континентах, а найменш напружену – в країнах Австралії та Океанії.

На території України з 1891 року, коли вперше був описаний випадок емкару, постійно функціонує епізоотичний процес цієї інфекції, який реєстрували в АР Крим і в усіх областях, що свідчить про існування чинників, які підтримують циркуляцію збудника емфізематозного карбункулу в різних природно-географічних зонах. За індексом епізоотичності впродовж 1971–2007 рр. найбільш напружена епізоотична ситуація щодо емфізематозного карбункулу спостерігалася у Рівненській, Волинській, Донецькій, Львівській, Чернівецькій, Чернігівській, Одеській та Тернопільській областях.

Патогенез емфізематозного карбункулу – складний процес взаємовідносин між мікроорганізмом та організмом тварини, при якому спори збудника інфекції, потрапивши з кормом в організм тварини, здатні розмножуватися у кишківнику (ентобіоз), проникати через його стінку в тканини і викликати латентний стан недовготривалої інфекції (імунізуюча субінфекція), а за умови створення локальних анаеробних зон зі зниженим окисно-відновним потенціалом тканин патоген проростає і безперешкодно розмножується, викликаючи клінічний прояв інфекційного процесу.

Інфекційний процес емфізематозного карбункулу виникає на тканинному рівні внаслідок послідовної дії неспецифічних етіологічних факторів (закриті травми, крововиливи, ішемічні стани), які створюють локальні анаеробні умови в тканинах, де *S. chauvoei* «вибухоподібно» розмножується і продукує специфічні фактори агресії, перманентно розширюючи територію для формування високопатогенної популяції, а організм господаря не

здатний блокувати (локалізувати) патологічний процес, що обумовлює надгострий або гострий перебіг у формі токсикоінфекції.

В основі розвитку клінічних ознак емфізематозного карбункулу лежить комплексний вплив екзотоксину та продуктів розпаду уражених клітин локально на тканини та загально – на життєво важливі центри організму і, як наслідок, після інкубаційного періоду, що триває від декількох годин до 44 днів, проявляються клінічні ознаки подвійного характеру – неспецифічні (кульгавість, загальна слабкість і втрата апетиту, інколи підвищення температури тіла до 40,6°C, серцебиття 120 уд./хв., виділення піни з ротової щілини) та специфічні (крепітація в уражених ділянках тіла та наявність специфічної припухлості, яка на початку розвитку гаряча, болюча, а через декілька годин стає холодною і безболісною).

Література

1. Бургасов П.Н., Румянцев С.Н. Эволюция клостридиозов. – М.: Медицина, 1974. 248 с.

2. Бойко О.П., Бойко П.К. Клострیدیози тварин. Чи існує проблема ентеральних клострیدیозів у скотарстві? *Сучасна ветеринарна медицина*. 2014. № 5. С. 58–61.

3. Бойко П.К., Бусол В.О., Акименко Л.І. Бойко О.П., Ассорі О.Ю. Іноваційний вітчизняний продукт «ЕМКАРВАК» – вакцина проти емфізематозного карбункулу на ринку ветеринарних імунобіологічних засобів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини і біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2019. Т.21. № 96. С. 19–27.

4. Бусол В.О., Мандигра М.С., Бойко П.К., Куртяк Б.М. Еволюція патогенності *Clostridium chauvoei*. *Львівського національного університету ветеринарної медицини і біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2016. Т.18. № 2 (66). С. 24–29.

5. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.Н., Романова Ю.М., Боев Б.В. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М.: Фармарус–Принт. 2002. 256 с.

6. Супотницький М.В. Микроорганізми, токсини и епидемии. М.: Вузовская книга, 2000. 376 с.

7. Бойко П.К. Ензоотичні спалахи емфізематозного карбункулу великої рогатої худоби та їх основні причини. *Вісник Сумського національного аграрного університету*. 2009. № 6 (25). С. 26–31.

8. Kriek N.P., Odendaal M.W. Clostridium chauvoei infections. Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa. Oxford: University press. – 1994. Vol.2. P. 1320–1331.

9. Seimiya Y.M., Tamura T., Takahashi M., Murakami R., Sasaki k., Miazaki H. Sudden death in beef cattle possibly associated with Clostridial infection. – *J. Japan. Veter. Med. Assn.* 2006. Vol. 59. N10. P. 669–673.

10. Бойко П.К. Епізоотичний процес та специфічна профілактика емфізематозного карбункула великої рогатої худоби / автореф. дис. на здобуття наукового ступеня док. вет.

11. Зерцалов С. Симптоматический карбункул у крупного рогатого скота. – *Ветеринарный вестник.* 1891. В.1. № 4. С. 12–15.

12. Мандигра М.С., Гурський Р. Й., Бойко П. К. Особливості епізоотичного процесу при емфізематозному карбункулі великої рогатої худоби в Івано-Франківській області. *Ветеринарна медицина (міжвідомчий тематичний науковий збірник).* 2003. № 82. С. 376-380.

13. Coetzer J.A.M., Thompson G.R., Tustin R.Cl. Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa. Kriek N.P. In: Clostridium chauvoei infections / N.P. Kriek, M.W. Odendaal. Oxford: University press. 1994. Vol.2. P.1320-1331.

14. Жданов В.М. Эволюция заразных болезней человека. М.: Медицина, 1964. 346 с.

15. Бакулов И.А. Учение об эпизоотическом процессе. М.: Колос, 1972. 311 с.

16 Каган Ф.И., Коваленко Я.Р. Биологические и антигенные свойства возбудителя эмфизематозного карбункула рогатого скота В. Chauvoei. *Архив биологических наук.* 1933. Т. XXXIV. Вып. 1–3. С. 349–356.

17 Merchant I.A., Packer R.A. The genus Clostridium. In: Veterinary Bacteriology and Virology. 6th ed. Iowa: State University Press, 1996. P. 492–526.

Information about the authors:

Boyko Petro Konstantynovych,

Doctor of Veterinary Sciences, Senior Research Scientist,
Professor at the Department of Histology and Medical Biology
Lesya Ukrainka Volyn National University
13, Volya ave., Lutsk, 43025, Ukraine

Kurtyak Bohdan Mykhailovych,
Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Department of Epizootology
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Boyko Oksana Petrivna,
Candidate of Veterinary Sciences, Senior Research Scientist,
Senior Lecturer at the Department of histology and medical biology
Lesya Ukrainka Volyn National University
13, Volya ave., Lutsk, 43025, Ukraine

**NO-DEPENDENT PROCESSES
IN BIOLOGY, MEDICINE AND LIVESTOCK**

Vishchur O. I., Smolianinov K. B., Ohorodnyk N. Z.

INTRODUCTION

In recent decades, biological science has been focused on the study of thin mechanisms that underlie biochemical processes in the body of plants, animals and humans, which have been well investigated in the previous days. On the one hand, such studies are of great scientific interest, on the other – the results of these searches subsequently become the basis for the development of absolutely practical solutions. And this applies not only to the field of humanities, the results of experiments of complex design and super-modern methodological approaches often become the basis for the development of "landing" practices that are widespread in everyday veterinary medicine. In this regard, we have focused on the topic relevant and actual, first of all, for human medicine in recent times, in particular it important for the development of methods of prevention and treatment of cardiovascular diseases. The literary data and the results of our own investigations show the evidence of actuality of this them also for veterinary practice and livestock in general.

In a number of scientific studies conducted at the end of the XX century, the participation of nitrogen monoxide (NO) in many physiological processes has been shown, that began to be called NO-dependent processes. These include: – relaxation of smooth vessel muscles, transmission of neural signals in the central and peripheral nervous system, higher nervous activity, secretion of histamine by mast cells, intestinal peristalsis, erection, destruction of bacteria and tumor cells by T-killers.

For us, the role of nitrogen monoxide in the development of immunological reactions is important. In particular, it is known that NO plays the role in the effects of immune cells, affects proliferation, maturation, differentiation, elimination of damaged and neoplastic cells,

selection of lymphocytes in which auto-reactive clones occurs^{1,2}. NO contributes to the migration and recirculation of T-lymphocytes, changes the ratio of the T-helper–suppressor link, slows down the age-related thymus involution, and increases the cytolytic properties of NK cells and IFN synthesis³. The deficiency of NO is the cause of unfinished phagocytosis and reproduction of microorganisms in phagocytes. It serves the effector of macrophages and neutrophils⁴.

NO hyperproduction inhibits proliferation and increases apoptosis of lymphocytes and macrophages, exhibits cytotoxic and immunogenic effects, causes the development of secondary immunodeficiencies. Synthesis of NO in macrophages occurs for increasing TNF- α levels, which is combined with an increase in the content of the acute phase proteins and reactive oxygen species, (ROS)⁵. At the same time, a high level in Ca²⁺ cells and generation of ROS, including NO, mediate the implementation of apoptosis and free radical processes^{6,7}.

1. NO synthase system

In the human body, NO is synthesized from the amino acid L-arginine under the influence of the NO synthase (NOS) enzyme. Currently, three isoforms of the enzyme are isolated: neuronal, inducible and endothelial⁸. The structure of NOS includes: heme (protorfirin IX), FAD, FMN, calmodulin and (6R)-5, 6, 7, 8 – tetrahydro-L-biopterin (BH₄). Starting from the C-terminal part in the structure of NO-synthase the following domains are distinguished: 1 – Reductase domain (FAD, FMN), which

¹ Bogdan C. Regulation of lymphocytes by nitric oxide. *Methods in Molecular Biology* 2011; 677: 375–393.

² Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circulation Research* 2007; 101(7): 654–662.

³ Регада М. С., Бойчук Т. М., Бондаренко Ю. І. Запалення – типовий патологічний процес. Львів 2013: 149.

⁴ Hofseth L. J. Nitric oxide as a target of complementary and alternative medicines to prevent and treat inflammation and cancer. *Cancer Letters* 2008; 268(1): 10–30

⁵ Zhang T., Feng Q. Nitric oxide and calcium signaling regulate myocardial tumor necrosis factor- α expression and cardiac function in sepsis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2010; 88(2): 92–104.

⁶ Rotilio G., Aquilano K., Ciriolo M. Interplay of Cu, Zn superoxide dismutase and nitric oxide synthase in neurodegenerative processes. *Life* 2008; 55: 629–634.

⁷ Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33(7): 829–837.

⁸ Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33(7): 829–837.

catalyzes the transport of electrons from NADPH to an oxygenase domain; 2 – a calmodulin contingent domain that provides transportation of electrons with FMN to a heme and stimulates the transport of electrons from FAD to FMN; 3 – an oxygenase domain comprises a heme, the binding site of amino acid L-arginine and BH₄^{9,10}.

Name	Gene(s)	Location	Function
Neuronal NOS (nNOS or NOS1)	NOS1 (Chromosome 12)	<ul style="list-style-type: none"> • nervous tissue • skeletal muscle type II 	<ul style="list-style-type: none"> • multiple functions (see below)
Inducible NOS (iNOS or NOS2) Calcium insensitive	NOS2 (Chromosome 17)	<ul style="list-style-type: none"> • immune system • cardiovascular system 	<ul style="list-style-type: none"> • immune defense against pathogens
Endothelial NOS (eNOS or NOS3 or cNOS)	NOS3 (Chromosome 7)	<ul style="list-style-type: none"> • endothelium 	<ul style="list-style-type: none"> • vasodilation
Bacterial NOS (bNOS)	multiple	<ul style="list-style-type: none"> • various Gram-positive bacteria 	<ul style="list-style-type: none"> • defense against oxidative stress, antibiotics, immune attack

Fig. 1. Classification of NOS

Neuronal NO synthase is expressed in nerve tissue, skeletal muscles, cardiomyocytes, bronchial epithelium and trachea, and even in vascular endothelium¹¹, participates in memory mechanisms, coordination between nervous activity and vascular tone, the implementation of pain irritations¹². Inducible NO synthase is activated under the influence of various physiological and pathological factors (cytokines, endotoxins), when there is a need. Under the influence of endothelial NO synthase there is a synthesis of physiological levels of nitrogen monoxide¹³. Formed from L-arginine NO activates smooth muscle cells the guanilate cyclase, stimulating synthesis of cGMP, which, in turn, causes vasodilation.

NO is hydrophobic gas, a simple molecule capable of performing a universal regulator of many biological functions. This is primarily due to

⁹ Alp N, Channon K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 413–420.

¹⁰ Nishimura J.S., Martasek P., McMillan K. et al. Modular structure of neuronal nitric oxide synthase: localization of the arginine binding site and modulation by pterin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 210(2): 288–94.

¹¹ Costa E., Rezende B., Cortes S., Lemos V. Neuronal nitric oxide synthase in vascular physiology and diseases. *Front. Physiol.* 2016

¹² Li Zhou, Dong-Ya Zhu Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide* 2009; 20(4): 223–230.

¹³ Kleinert H., Forstermann U. Inducible nitric oxide synthase. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2007: 1–12.

the fact that it can exist in three chemical forms: neutral radical NO, nitroxyl (anion) NO⁻ and nitrosonium (cation) NO⁺. With a violation of synthesis of NO, many pathologies are associated, including arterial hypertension, atherosclerosis, ischemic heart disease, bronchial asthma, primary pulmonary hypertension, obliterating lesions of lower extremities, diabetes, erectile dysfunction, thrombocytosis, allergic diseases. Currently, research aimed at studying the role of NO in ignorance of pregnancy and the growth retardation of the fetus⁷.

The synthesis of NO in the body occurs from the amino acid L-arginine. In the body L-arginine synthesized from glutamine, glutamate and proline by intestinal-renal axis in humans and animals. The breakdown of arginine passes in various ways, with the participation of a number of enzymes – arginases, NO-synthase, arginine-glycine-amididn transferase and arginine decarboxylase. As a result, nitrogen oxide, polyamines, proline, glutamate, creatine and agmatine are formed¹⁴.

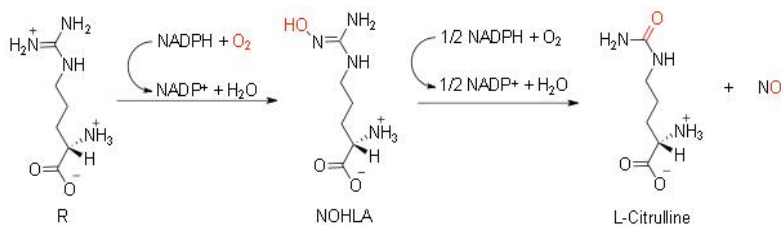


Fig. 2. NO synthesis, by Knowles R.G., S. Moncada

The peculiarity of NO synthesis is as follows: 1 – for catalytic conversion NOS uses L-arginine as a substrate only in a pair with other components (L-homoarginin, N^G-methyl-L-arginine), which are co-substrates; 2 – by-products are L-citrulline and nitrogen oxide; 3 – the reaction passes into two stages to form an intermediate – N-hydroxy-L-arginine (OH-Arg); 4 – both stages of the reaction require O₂ as a co-substrate and NADPH, as an electron donor; 5 – for the synthesis of L-

¹⁴ Knowles R.G., S. Moncada Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298(2): 249–258.

citrulline molecules, 3 electrons are spent¹²⁻¹⁴. NO synthase convert L-arginine into an equimolar amount of L-citrulline and NO¹⁵.

Constitutive forms of NO-synthase provide biosynthesis of a small amount of nitrogen monooxide, which in the mucous membranes of the digestive system regulates secretion, blood flow, motility, takes part in maintaining the structure and function of the mucous barrier, processes of intercellular integration, transmission of information in non-adrenergic and non-cholinergic neurons^{15,16}.

Endothelial NOS ($eNOS$) is localized in endothelial cells of the vessels associated with the membrane and plays a major role in maintaining cardiovascular homeostasis, functional condition of blood vessels and angiogenesis⁸. In the vessels the NO, synthesized by $eNOS$ of endotheliocytes, takes part in various processes – inhibits platelet aggregation, inhibits the production by monocytes of chemoattractant protein-1 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, changes the permeability of capillaries, inhibits the proliferation of smooth muscles, inhibits the interaction of leukocytes with endotheliocytes, reduces blood pressure. Inhibition of basal secretion of NO by inhibiting $eNOS$ leads to a rapid prolonged increase in blood pressure¹⁷.

Neuronal NOS ($nNOS$), which is localized in a cytosol, synthesizes NO that participates in neurons as a neurotransmitter and a neuromodulator. Unlike classical NO neurotransmitters is not in vesicles, not released by exocytosis, not captured by nervous terminals after isolation and is not cleaved by enzymes¹⁸. The synthesized nitrogen oxide diffuses from the nerve terminals and its action ends after linkage with the substrate. $nNOS$ is present in the neurons of the central and peripheral nervous system and is calcium-calmodulin-dependent enzyme. By the way, various isoforms of NOS – $nNOS$, $eNOS$ and $iNOS$ are identified in neurons. NO synthesized by the central nervous system participates in the

¹⁵ Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10(2): 1–6.

¹⁶ Wallace J.L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15(5): 691–703.

¹⁷ Mollace V., Muscoli C., Masini E. et al. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol. Res.* 2005; 57: 217–252.

¹⁸ Esplugues J. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135(5): 1079–1095.

processes of nociception, sleep, thermoregulation and regulation of microhemodynamics¹⁹.

NO synthesized by N_2O acts as a neurotransmitter in non-cholinergic non-adrenergic neurons of an enteral nervous system and takes part in the development of enteropathologies, including Crohn's disease, Chagas disease, ulcerogenic colitis, diabetes, etc. Under the conditions of various intestinal infections, the growth of N_2O expression in the bodies of the neurons of the inner intramuscular, external intramuscular and the myenteric plexuses²⁰.

During the development of inflammatory processes and development of destructive damage in the mucous membranes of the digestive organs, the expression of inducible NOS (iNOS , Mm 130 kD) in macrophages, neutrophils, epitheliocytes and endothelialocytes²¹ increases. The iNOS is not calcium-independent enzyme and are localized in cell cytosol. It is activated, first of all, by proinflammatory cytokines (IL-6, tumor necrosis factor- α). Expression of iNOS leads to a sharp increase (in 10 and more times) of NO synthesis, which forms nitroxyl (NO^-), peroxynitrite (ONOO^-) and nitrosothiols, which violates the functions of intracellular proteins, plasma membrane and membranes of organelles, DNA structure²².

The negative action of nitrogen oxide may be due to the fact that it interacts with iron sulfate centers of many respiratory chain enzymes, reducing their biological activity, has a high affinity for heme and nonheme iron and can form complexes with hemoglobin, myoglobin, cytochrome C, guanylate cyclase. NO may damage DNA by nitrosylation and disintegration of its structure. Peroxynitrite nitrosylates tyrosine residues of many proteins, superoxide dismutase and other copper-containing proteins. In high concentrations, its toxic effect is manifested in various pathogenetic states and is based on oxydation, nitrosylation reactions (NO^+ attachment) and nitration (NO_2^+ attachment)¹⁷.

¹⁹ Szabó C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res. Bull.* 1996; 41(3): 131–141.

²⁰ Balemba O. B., Mortensen K., Semuguruka W. D. et al. Neuronal nitric oxide synthase activity is increased during granulomatous inflammation in the colon and caecum of pigs infected with *Schistosoma japonicum*. *Auton. Neurosci.* 2002; 99(1): 1–12.

²¹ Lanás A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10(2): 1–6.

²² Mc Cafferty D.M. Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46,(3): 436–439.

The role of nitrogen oxide synthesized by e NOS and i NOS under inflammation is different. Thus, it is believed that e NOS/NO has a protective effect, while the i NOS/NO take part in the development of ulcerogenic mechanisms^{16, 22}. Thus, in the conditions of experimental ulcer, the expression of i NOS is determined in cells that are around destructive changes in the mucous membrane of animals and blocking the activity of the i NOS/NO had a cytoprotective effect²³.

The proinflammatory effect of nitrogen oxide is observed in epithelial and endothelial cells and depends on the degree of i NOS expression, the amount of synthesized peroxynitrite, activation of lipid peroxidation processes, production of proinflammatory cytokines. At high concentrations, NO detects a toxic effect by forming nitroso-oxidative stress²⁴.

In the study of the role of NO-synthase in animal experiments their blocking by non-selective or selective blockers or administration of NO donators were used. Most often, non-selective blockers – L-NMMA, L-NAME, L-NNA and selective i NOS blockers – amino guanidine, 1400 W, GW 273629²⁵ are used.

The results of the research revealed ambiguity of changes of NO in ulcerogenic colitis and Crohn's disease on experimental models. Moreover the question arises about protective action of NO in case of damage to the large intestine, in other words, if changes in NO may be a marker of inflammation? Under conditions of ulcerogenic colitis there is an increase in expression of i NOS and mRNA, as well as infiltration of large intestine mucosa by neutrophils increases, oedema and destructive changes are observed. Introduction on this background of L-arginine led to an increase in NO and MDA, as well as the activity of glutathione peroxidase and

²³ Tatemichi M., Ogura T., Sakurazawa N. et al. Roles of inducible nitric oxide synthase in the development and healing of experimentally induced gastric ulcers. *International J. of Experimental Pathology* 2003; 84(5): 213–220.

²⁴ Maity B., Banerjee D., Bandyopadhyay S.K., Chattopadhyay S. Regulation of arginase/nitric oxide synthesis axis via cytokine balance contributes to the healing action of malabaricone B against indomethacin-induced gastric ulceration in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9(4): 491–498.

²⁵ Cirino G. Nitric oxide releasing drugs: from bench to bedside. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35(Suppl. 2): 2–8.

glutathione content. The influence of the non-selective L-NAME blocker under these conditions reduced the level of oxidants^{26,27}.

When blocking an iNOS by the selective 1400W blocker, the sharp decrease in edema and 68% reduced infiltration of neutrophils, by 26% reduced the area of structural damage to the mucous membrane have been shown. When introducing a L-NAME blocker, the effect was less pronounced than when blocking 1400W^{28,29}.

It's well known that income in the blood of various biologically active substances changes the functioning of ion channels, membrane enzymes and receptor apparatus, affects the processes of lipoperoxidation and the level of activity of NOS and arginase in blood lymphocytes³⁰. The NO system reacts to physiological and pathological changes in the body, which allows assessing the degree of influence of a certain factor and quickly reproducing them³¹. According to the literature data^{32,33}, under the conditions of stress in the body the activation and-NOS determined.

2. Investigation of NO-processes in piglet

All above mentioned facts allow using the investigation of NO-system not only for the purposes of human medicine investigations, but also for

²⁶ Puneet Kaur Randhawa, Kavinder Singh, Nirmal Singh, Amteshwar Singh Jaggi A Review on Chemical-Induced Inflammatory Bowel Disease Models in Rodents. Korean J. Physiol. Pharmacol. 2014; 18(4): 279–288.

²⁷ Kolios G., Valatas V, Ward S.G. Nitric oxide in inflammatory bowel disease: a universal messenger in an unsolved puzzle. Immunology 2004; 113(4): 427–437.

²⁸ Seven A., Seymen O., Inci F. et al. Evaluation of oxidative stress in experimental colitis: effects of L-arginine-nitric oxide pathway manipulation. J. Toxicol. Environ. Health 2000; 61(3): 167–76.

²⁹ Kankuri E., Vaali K., Knowles R.G. et al. Suppression of acute experimental colitis by a highly selective inducible nitric oxide synthase inhibitor, N-{3-(aminomethyl)benzyl}acetamidine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 298: 1128–1132.

³⁰ Склярів О. Вплив вітамінів Е та С на процеси ліпопероксидації та вміст оксиду азоту в товстій кишці за умов стресу. Молодь і поступ біології: V міжнар. наук. конф. студ. та асп 2009; (2): 88

³¹ Сомова Л. М., Плехова Н. Г. Оксид азота как медиатор воспаления. 2006; (2): 77–80.

³² Дацюк Л., Перетятко Ю., Старанко У., Сибірна Н. Активність NO-синтази та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у лейкоцитах периферичної крові щурів при введенні L-аргініну за умов хронічного рентгенівського опромінення. Вісник Львівського університету. Серія біологічна 2009; 51: 37–42.

³³ Ang A. D., Adhikari S., Ng S. W. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms and nitric oxide production in acute pancreatitis and associated lung injury. Pancreatology 2009; 9: 150–159.

animal biology and veterinary practice. Our own studies have shown the influence of vitamin and mineral preparation “Vitarmin” on the activity of NO-dependent protection mechanisms in lymphocytes of piglet under stress conditions of weaning from sows.



Fig. 3. “Koviscyn” preparation (Ковісцин in Ukrainian)

According to our study³⁴ of the NO generation system, after weaning in lymphocytes of piglet of the control group, the activity of the total NOS increased, especially on the 1st and 5th day ($P < 0.05$) after weaning, compared with the period before weaning.. In these periods, a tendency towards a decrease in the activity of the total NOS in lymphocytes of blood of piglet of the experimental group, compared with control. From these data it follows that the “Koviscyn” (Ковісцин in Ukrainian) components contribute to a gradual reduction in lymphocytes of the expression of NOS, which was enhanced as a result of weaning from sows. The decrease in the activity of NOS after the actions of “Koviscyn” can be determined as a decrease in the production of interleukins and peroxynitrite, and the

³⁴ Огородник Н. З. Стан системи оксиду нітрогену у лімфоцитах крові поросят в умовах відлучення від свиноматок та за дії препарату «Ковісцин». Біологія тварин 2015; 17(3): 191.

availability to cells of L-arginine, its influence on NF-kB, as well as by blocking the synthesis of cyclooxygenase-2. Between NOS and cyclooxygenase there is an interrelation, NO donors increase its activity and PG E2¹⁷.

At the same time, in the first five days after weaning in lymphocytes of piglet of the control group has been observed an increase in the activity of arginase, which led to an increase in urea content. Thus, on the 1st day after weaning of urea content in lymphocytes of pigs, in comparison with the period before weaning, increased by 3.9 times, and on the 5th day – 3.5 times. During studies, the activity of arginase in the blood of piglets of the experimental group reduced and on the 5th day after weaning was 1.7 times lower, compared with control. The urea content in lymphocytes after the introduction of “Koviscyn” also decreased on the 10th day after weaning was at the level of values before weaning.

CONCLUSSIONS

The physiological phenomena connected with NO-dependent processes in human and animal body have been established as a meter of common evidence in many branches of contemporary biological science and medicane. Specific physiological, biochemical and molecular mechanisms that underlie these phenomena are clearly elucidated during last decades and summarized in our paper. The achievement of these results allows to elaborate the system of medicamental and instrumental influences on these processes in human medicine and health. By the way, there are some achievements in biology of domestic animals and veterinary practice, to some of them our scientific collective has the direct connection. In our paper we try to show the physiological significance of NO-dependent processes and the role of nitrogen monoxide in functioning of various organs, systems and tissues of human and animal body. Significant emphasize was done on the role of L-arginine and NO synthases – the key enzymes of reviewed processes. Special attention was attracted to the results of our own studies of NO-dependent mechanisms in body of domestic animals, mainly pigs, and prospective of such investigations for the sake of veterinary medicine.

SUMMARY

During last 30 years a lot of physiological phenomena connected with NO-dependent processes in human and animal body have been described. Moreover, specific physiological, biochemical and molecular mechanisms that underlie these phenomena are clearly elucidated. The achievement of

these results allows elaborating the entire system of medicamental and instrumental influences on these processes in human medicine and health. By the way, there are some achievements in biology of domestic animals and veterinary practice. Our short review is dedicated to all of these questions. We try to show the physiological significance of NO-dependent processes and the role of nitrogen monoxide in functioning of various organs, systems and tissues of human and animal body. Significant emphasize was done on the role of L-arginine and NO synthases – the key enzymes of reviewed processes. Special attention was paid to the results of our own studies of NO-dependent mechanisms in body of domestic animals and prospective of such investigations for the sake of veterinary medicine.

Bibliography

1. Bogdan C. Regulation of lymphocytes by nitric oxide. *Methods in Molecular Biology* 2011; 677: 375–393. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-869-0_24] [PMID: 20941622]
2. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circulation Research* 2007; 101(7): 654–662. [<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.158410>] [PMID: 18440130]
3. Регеда М. С., Бойчук Т. М., Бондаренко Ю. І. Запалення – типовий патологічний процес. Львів 2013: 149.
4. Hofseth L. J. Nitric oxide as a target of complementary and alternative medicines to prevent and treat inflammation and cancer. *Cancer Letters* 2008; 268(1): 10–30. [<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.024>]
5. Zhang T., Feng Q. Nitric oxide and calcium signaling regulate myocardial tumor necrosis factor- α expression and cardiac function in sepsis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2010; 88(2): 92–104. [<https://doi.org/10.1139/Y09-097>]
6. Rotilio G., Aquilano K., Ciriolo M. Interplay of Cu, Zn superoxide dismutase and nitric oxide synthase in neurodegenerative processes. *Life* 2008; 55: 629–634. [<https://doi.org/10.1080/15216540310001628717>] [PMID: 14711010]
7. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33(7): 829–837. [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>] [PMID: 21890489]
8. Alp N, Channon K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis,*

and Vascular Biology 2004; 24: 413–420. [<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000110785.96039.f6>]

9. Nishimura J.S., Martasek P., McMillan K. et al. Modular structure of neuronal nitric oxide synthase: localization of the arginine binding site and modulation by pterin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 210(2): 288–94. [<https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1659>]

10. Costa E., Rezende B., Cortes S., Lemos V. Neuronal nitric oxide synthase in vascular physiology and diseases. *Front. Physiol.* 2016 [<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00206>]

11. Li Zhou, Dong-Ya Zhu Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide* 2009; 20(4): 223–230. [<https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.03.001>] [PMID: 19298861]

12. Kleinert H., Forstermann U. Inducible nitric oxide synthase. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2007: 1–12. [<https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60509-4>]

13. Morris S. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *J. Nutr.* 2007; 137(6 Suppl 2): 1602S–1609S. [<https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1602S>].

14. Knowles R.G., S. Moncada Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298(2): 249–258. [<https://doi.org/10.1042/bj2980249>] [PMID: 7510950]

15. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10(2): 1–6. [<https://doi.org/10.1186/ar2465>]

16. Wallace J.L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15(5): 691–703. [<https://doi.org/10.1053/bega.2001.0229>]

17. Mollace V., Muscoli C., Masini E. et al. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol. Res.* 2005; 57: 217–252. [<https://doi.org/10.1124/pr.57.2.1>]

18. Esplugues J. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135(5): 1079–1095. [<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704569>]

19. Szabó C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res. Bull.* 1996; 41(3): 131–141. [[https://doi.org/10.1016/0361-9230\(96\)00159-1](https://doi.org/10.1016/0361-9230(96)00159-1)] [PMID: 8886382]

20. Balemba O. B., Mortensen K., Semuguruka W. D. et al. Neuronal nitric oxide synthase activity is increased during granulomatous inflammation in the colon and caecum of pigs infected with *Schistosoma japonicum*. *Auton. Neurosci.* 2002; 99(1): 1–12.

21. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10(2): 1–6. [<https://doi.org/10.1186/ar2465>] [PMID: 19007429]

22. Mc Cafferty D.M. Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46, (3): 436–439. [<https://doi.org/10.1136/gut.46.3.436>]

23. Tatemichi M., Ogura T., Sakurazawa N. et al. Roles of inducible nitric oxide synthase in the development and healing of experimentally induced gastric ulcers. *International J. of Experimental Pathology* 2003; 84(5): 213–220. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2003.00357.x>]

24. Maity B., Banerjee D., Bandyopadhyay S.K., Chattopadhyay S. Regulation of arginase/nitric oxide synthesis axis via cytokine balance contributes to the healing action of malabaricone B against indomethacin-induced gastric ulceration in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9(4): 491–498. [<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.028>]

25. Cirino G. Nitric oxide releasing drugs: from bench to bedside. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35(Suppl. 2): 2–8. [[https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(03\)00046-x](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(03)00046-x)]

26. Puneet Kaur Randhawa, Kavinder Singh, Nirmal Singh, Amteshwar Singh Jaggi A Review on Chemical-Induced Inflammatory Bowel Disease Models in Rodents. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 18(4): 279–288. [<https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279>]

27. Kolios G., Valatas V, Ward S.G. Nitric oxide in inflammatory bowel disease: a universal messenger in an unsolved puzzle. *Immunology* 2004; 113(4): 427–437. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01984.x>]

28. Seven A., Seymen O., Inci F. et al. Evaluation of oxidative stress in experimental colitis: effects of L-arginine-nitric oxide pathway manipulation. *J. Toxicol. Environ. Health* 2000; 61(3): 167–76. [<https://doi.org/10.1080/00984100050131314>]

29. Kankuri E., Vaali K., Knowles R.G. et al. Suppression of acute experimental colitis by a highly selective inducible nitric oxide synthase inhibitor, N-{3-(aminomethyl)benzyl}acetamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 298: 1128–1132.

30. Склярів О. Вплив вітамінів Е та С на процеси ліпопероксидації та вміст оксиду азоту в товстій кишці за умов стресу. Молодь і поступ біології: V міжнар. наук. конф. студ. та асп 2009; (2): 88.

31. Сомова Л. М., Плехова Н. Г. Оксид азота как медиатор воспаления. 2006;(2): 77–80.

32. Дацюк Л., Перетятко Ю., Старанко У., Сибірна Н. Активність NO-синтази та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у лейкоцитах периферичної крові шурів при введенні L-аргініну за умов хронічного рентгенівського опромінення. Вісник Львівського університету. Серія біологічна 2009; 51: 37–42.

33. Ang A. D., Adhikari S., Ng S. W. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms and nitric oxide production in acute pancreatitis and associated lung injury. *Pancreatology* 2009; 9: 150–159. [<https://doi.org/10.1159/000178886>]

34. Огородник Н. З. Стан системи оксиду нітрогену у лімфоцитах крові поросят в умовах відлучення від свиноматок та за дії препарату «Ковісцин». *Біологія тварин* 2015; 17(3): 191. [<http://aminbiol.com.ua/20153pdf/21.pdf>]

Information about the authors:

Vishchur Oleh Ivanovych,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor
Head of the Laboratory of Immunology
Institute of Animal Biology of National Academy
of Agrarian Sciences of Ukraine
38, Stusa str., Lviv, 79034, Ukraine

Smolianinov Kostyantyn Borysovyeh,

Candidate of Agricultural Sciences,
Senior Research Officer at the Laboratory of Immunology
Institute of Animal Biology of National Academy
of Agrarian Sciences of Ukraine
38, Stusa str., Lviv, 79034, Ukraine

Ohorodnyk Natalia Zynoviivna,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Department of Livestock

МІНЕРАЛЬНИЙ І ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ТКАНИНАХ ОРГАНІЗМУ БДЖІЛ ТА ЯКІСТЬ ЇХ ПРОДУКЦІЇ ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ В ПІДГОДІВЛІ ЦИТРАТІВ ГЕРМАНІЮ ТА СЕЛЕНУ

Ковальчук І. І.

ВСТУП

Нанотехнології на сьогоднішній день є одним з найперспективніших напрямів розвитку вітчизняної та світової науки^{1 2 3}. У ветеринарній медицині препарати, які розроблені на основі наночастинок, успішно використовують для діагностики, лікування та профілактики захворювань різної етіології. Варто звернути увагу на застосування наночастинок мінеральних елементів у складі кормових добавок у раціонах тварин і птиці^{4 5 6 7}. Додавання макро- та мікроелементів тваринам у формі карбоксилатів має низку переваг: такі органічні сполуки біометалів володіють високою

¹ Борисевич В.Б. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов [та ін.]. К.: ВД "Авіцена", 2010. 416 с.

² Патон Б.Є. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.Є. Патон, В.Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б.О. Мовчан // Вісник НАН України. –2009. – № 6. – С. 18-26.

³ Чекман І.С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С. Чекман, А.М. Сердюк, Ю.І. Кундієв, І.М. Трахтенберг Довкілля та здоров'я. 2009. 1 (48). С. 3-7.

⁴ Iskra R. Y., Vlizlo V. V., Fedoruk R. S. Biological efficiency of citrates of microelements in animal breeding. *Agricultural Science and Practice*. 2017, 4, 28–34.

⁵ Каплуненко В.Г., Авдос'єва І.К., Пащенко А.Г. Реальні перспективи використання здобутків нанотехнологій у ветеринарній практиці. Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок та Інституту біології тварин. 2014. 15(4). 252–260.

⁶ Влізло В.В., Федорук Р.С., Іскра Р.Я. Біологічна дія функціональних наноматеріалів у різних видів тварин. *Вісник аграрної науки*. 2018, № 11 (788). С. 80-86.

⁷ Влізло В.В., Башенко М.І., Іскра Р.Я., Федорук Р.С., Жукорський О.М., Мезенцева Л.М. Нанотехнології та їх застосування у тваринництві й ветеринарній медицині. *Вісник аграрної наук*. 2015. 11. 5-9.

біологічною дією, вони більш повно засвоюються організмом і активно використовуються у процесах обміну речовин. Слід відмітити важливий подвійний біологічний ефект за умови використання карбоксилатів таких металів, як Ag, Cu, Zn, Mg, Co, Ge, Se^{8 9 10}.

Доведена доцільність їхнього застосування не тільки з метою одержання біоцидного ефекту, але і як потужних мікроелементних сполук, що набагато ефективніші, ніж у класичному іонізованому вигляді¹¹. Цитрати мінеральних речовин є безпечними для здоров'я і дозволені для застосування в харчових продуктах, у т.ч. бджільництва та для дитячого харчування^{12 13}.

У вітчизняній та зарубіжній практиці ведення бджільництва, для підвищення якості росту і розвитку бджолосімей у весняний та осінній періоди, широко застосовують штучну підгодівлю¹⁴. Додавання до корму бджіл сполук окремих елементів, як метаболічних стимуляторів органічного та неорганічного походження, впливає на корекцію фізіолого-біохімічних процесів і підвищує продуктивність та резистентність медоносних бджіл. До

⁸ Сердюк А.М., Гуліч М.П., Каплуненко В.Г., Косінов М.В. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів. Вісник академії медичних наук. 2010. 1. 107–114.

⁹ Hill E.K., Li Ju. Current and future prospects for nanotechnology in animal production. J. Anim Sci Biotechnol. 2017. 8. P. 26.

¹⁰ Jennifer Kuzma. Nanotechnology in animal production – Upstream assessment of applications. Livestock Science. 2010. 130(1–3). P. 14–24.

¹¹ Гуліч М.П. Продукти нанотехнології: цитрати біоелементів (хімічна характеристика, біологічна дія, сфера застосування). Київ : Медінформ, 2018. С. 201.

¹² Федорук Р.С., Ковальчук І.І., Романів Л.І., Пашенко А.Г., Двилюк І.І., Кикіш І.Б. Підгодівля бджіл і методи оцінки її ефективності. Методичні рекомендації. Львів, 2016. 31 с.

¹³ Чекман І. С., Горчакова Н. О., Охотніков О. М., Яковлева Н. Ю. Нанотехнології у педіатричній практиці: стан, перспективи досліджень. *Український медичний часопис*. 2010. № 6 (80). С. 47-50.

¹⁴ DeGrandi-Hoffman, G., Gage, S. L., Corby-Harris, V., Carroll, M., Chambers, M., Graham, H. Connecting the nutrient composition of seasonal pollens with changing nutritional needs of honey bee (*Apis mellifera* L.) colonies. *Journal Insect. Physiol*, 2018. № 9. 114–124.

таких мінеральних компонентів відносяться Кобальт, Цинк, Магній, Германій, Селен та інші^{15 16}.

1. Роль Германію та Селену у життєдіяльності медоносних бджіл

Доведено, що цитрати мінеральних елементів є не лише біологічно активними, а й безпечними для здоров'я та дозволені для збагачення кормів, сировини і харчових продуктів і виявляють протекторні властивості щодо виведення важких металів з організму¹⁷. Доведено, що Германій володіє широким спектром біологічної дії, запобігає старінню і загибелі клітин організму та сприяє виведенню з організму токсинів і нівелює негативний вплив факторів зовнішнього середовища^{18 19}. Цей елемент відіграє важливу роль у формуванні резистентності організму. На даний час розроблено різні способи, у т.ч. нанотехнологічні отримання органічних сполук Ge. У результаті досліджень встановлено, що такий органічний Ge сприяє індукції гамма інтерферонів з пригніченням процесів розмноження клітин, які швидко діляться. Вони також активують імуноспецифічні клітини (Т-кілери). Доведено, що стимулюючу дію Ge через інтерферони на рівні організму зумовлюють його імуномодулюючі і радіозахисні функції²⁰. Ge має яскраво виражену здатність доставляти кисень в будь-яку

¹⁵ Kovalchuk, I. I., Kaplunenko, V. G., Pashchenko, A. G., Dvylyuk, I. I., & Kykish, I. V. Trace elements of bees tissues after feeding by citrate-based mineral and hydrocarbon complexes. 33 Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements (GMS) with Zinc-UK «Zinc and other Transition Metals in Health and Disease», 2017.35.

¹⁶ Ковальчук І.І., Кікіш І.Б., Каплуненко В.Г. Вплив цитратів мікроелементів на репродуктивну здатність бджолиних маток. Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions : Collective monograph. Riga, Latvia : "Baltija Publishing", 2021. 87-110 «Актуальні проблеми природничих наук: теорія, методологія, практика». <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-025-4-6>

¹⁷ Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальні аспекти / І.М. Трахтенберг, І.С. Чекман, В.О. Линник, В.Г. Каплуненко, М.П. Гуліч, Е.М. Білецька, В.Ф. Шаторна, Н.М. Онул/ Вісн. НАН України. 2013. 6. 11-20.

¹⁸ Hassan S., Hassan F.U., Rehman M.S. Nano-particles of Trace Minerals in Poultry Nutrition: Potential Applications and Future Prospects. Biol Trace Elem Res. 2019. 9. 31.

¹⁹ Ніщенко М.П., Панько Я.І., Ємельяненко А.А. Застосування нанотехнологій в ветеринарній медицині та ветеринарній фізіології (оглядова стаття). *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2018, 91: 67-75

²⁰ Shyu Hwa Tao, Bolger M. Hazard Assesment of Germanium supplements. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 1997, 25: 211-219

точку організму та забезпечувати його взаємодію з іонами водню. В основі дії органічного Ge при взаємодії його з іонами H⁺ лежить реакція дегідрогенізації. Встановлено, що Ge бере участь у транспортуванні O₂ в організмі, попереджуючи розвиток гіпоксії на тканинному рівні^{21 22}. Дія Ge першочергово відзначається для тканин органів і систем, що найбільше чутливі до нестачі O₂ – серця, центральної нервової системи, нирок, печінки²³. Сполуки Ge проявляють протимікробну дію, що менше виражена для бактерій, ніж для дріжджів²⁴. Важливими є детоксикаційні властивості сполук Ge, зокрема за умов токсичного впливу на організм тварин солей важких металів^{25 26}.

Крім того, вказані сполуки Ge володіють нейротропними, протизапальними, антивірусними, протипухлинними, антиоксидантними та іншими корисними для організму властивостями^{27 28}. Доведено стимулюючий вплив цитрату Ge на імунофізіологічну реактивність і резистентність організму тварин, його детоксикаційну

²¹ Cho JM, Chae J, Jeong SR, Moon MJ, Shin DY, Lee JH. Immune activation of Bio-Germanium in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 130 human subjects. *Therapeutic opportunities from new insights. PLoS ONE*. 2020; 15(10): e0240358

²² Lukevics E, Ignatovich L. Biological Activity of Organogermanium Compounds. *Cheminform*. 2003; 34 (45): 279-295.

²³ Tezuka T, Higashino A, Akiba M, Nakamura T. Organogermanium (Ge-132) suppresses activities of stress enzymes responsible for active oxygen species in monkey liver preparation. *Adv Enzyme Res*. 2017; 5: 13-23.

²⁴ Nakamura T, Nagura T, Sato K, Ohnishi M. Evaluation of the effects of dietary organic Germanium, Ge-132, and raffinose supplementation on caecal flora in rats. *Bioscience of Microbiota Food & Health*. 2012; 31: 37-45.

²⁵ Nefodova OO, Halperin OI, Shatorna VF. The influence of cerium and germanium citrates on the process of embryogenesis of rat on the background of cadmium intoxication. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019; 1 (1(148)): 273-78.

²⁶ Shatorna VF, Harets VI, Nefodova OO, Halperin OI, Deforz GV, Grudz VV. Experimental determination of the influence of citrates of metals to embryotoxicity of cadmium salts in embryogenesis of rats. *World of Medicine and Biology*. 2019; 2 (68): 210-214.

²⁷ Tattis A, Zupanets IA, Shebeko SK, Otrishko IA, Grintsov YeF. Study of hepatoprotective properties of the «Altsinara» drug under conditions of acute hepatitis development in rats. *The Odesa Medical Journal*. 2016; 5: 5-11.

²⁸ Wada T, Hanyu T, Nozaki K, Kataoka K, Kawatani T, Asahi T, Asahi Toru, Sawamura N. Antioxidant activity of Ge-132, a synthetic organic germanium, on cultured mammalian cells. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41 (5): 749-753.

й антиоксидантну функцію^{29 30} Встановлено, що органогерманій (Ge-401) може продовжити тривалість життя плодової мушки і підвищувати життєдіяльність тварин при гіпоксії, але інгібує метаболізм Са і Р, а цитрат Ge суттєво збільшував масу імунних органів (тимус, селезінка) у мишей і значно підвищував рівень антитіл проти сироваткового гемолізину мишей. Автори огляду стверджують, що Ge-132 необхідний для посилення клітинного захисту організму та його імунної системи³¹.

У свою чергу, Селен один з мікроелементів, який бере участь в антиоксидантній системі організму тварин, сприяючи нормальному перебігу метаболічних процесів старіння. Він входить до складу глутатіонпероксидази, яка запобігає утворенню вільних радикалів. Активність цього ензиму у тканинах залежить від кількості спожитого Селену, який виконує захисні функції в організмі. Селен в малих дозах виконує важливі біохімічні функції, головна з яких — здатність цього елемента попереджувати руйнівну дію вільних радикалів³². Цей елемент входить до складу функціональних білків, зокрема – ферментів, що беруть участь у попередженні окиснення мембран клітин, жирів, білків, ДНК, РНК³³. Для нього характерна активна участь в окисно-відновних і антиоксидантних процесах, диханні клітин, а також в синтезі специфічних функціональних білків, що містять селеніди. Дефіцит цього елемента підсилює продукцію активних форм кисню, синтез тромбоксанів, збільшує

²⁹ Fedoruk RS, Khrabko MI, Tsap MM, Martsynko OE. Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium. *The Animal Biology*. 2016; 18 (3): 97–106.

³⁰ Tesarivska U, Fedoruk R, Shumska M. Reproductive function of rat females and postnatal development of F1 and F2 offspring for the actions of different doses of nanogermanium citrate. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*. 2016; 18, 3(71): 124-129.

³¹ Федорук Р.С., Ковальчук І.І., Мезенцева Л.М., Тесарівська У.І., Пилипець А.З., Каплуненко В.Г. Сполуки Германію та їхня роль в організмі тварин *Біологія тварин*. 2022; 24 (1): 50-60.

³² Li L., Ruan T., Lyu, Y. & Wu, B. Advances in Effect of Germanium or Germanium Compounds on Animals. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2017; 5: 56–73.

³³ Tsekhmistrenko O.S., Bituytsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., Kharchyshyn V.M., Tymoshok N.O., Spivak M.Ya. Efficiency of application of inorganic and nanopreparations of selenium and probiotics for growing young quails. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 2020; 8(3): 206–212.

агрегацію тромбоцитів та інгібує продукцію простагліну – чинника захисту ендотелію^{34 35}. Селен підсилює імунний захист організму, сприяє збільшенню тривалості життя. Цей елемент активізує клітинну, гуморальну і фагоцитарну ланки імунітету, сприяє підвищенню неспецифічної резистентності організму. Доказом важливої ролі вказаного елемента в імунній відповіді організму є наявність його в значних кількостях в імунокомпетентних органах – селезінці, печінці, лімфовузлах. При дефіциті Селену відмічають зниження функціональної активності нейтрофілів та їх кількості, збільшення титру антитіл до бактеріальних і грибових антигенів, зниження активності клітин природних кіллерів. Встановлена також здатність Селену збільшувати в організмі кількість Т-лімфоцитів^{36 37}. Т-клітини найбільш чутливі до дії вільних радикалів, оскільки їхня мембрана більше насичена ліпідами. На плазматичній мембрані Т-лімфоцитів міститься монооксигеназна система з цитохромом P₄₅₀. Стимулюючи дану систему, селенові препарати, що містять органічний Селен, впливають на проліферативні процеси Т-клітин. Крім цього доведено, що Селен здійснює стимулюючу дію на ріст і розвиток комах, в т.ч. медоносних бджіл³⁸. Дослідниками встановлено високу ефективність введення в цукровий сироп селеновмісних комплексів для накопичення поживних речовин в жировому тілі, підвищення активності каталази в зимовий період³⁹.

³⁴ Tuner R. S., Finch J. M. Selenium and the immune response. *Proc. Nutr. Soc.* 1991; 50 (2): 275–285.

³⁵ Sunge R. A., Thompson R. M., Palm M. A. Selenium regulation of selenium-dependent glutathione peroxidases in animals and transfected CHO cells. *Biomed. Environ. Sci.* 1997; 10: 346–355.

³⁶ Kuhlre J., Brigelius-Flone R., Bock A. Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol. Chem.* 2000; 381 (9–10): 849–864.

³⁷ Chaudhary S, Umar A, Mehta SK. Selenium nanomaterials: an overview of recent developments in synthesis, properties and potential applications. *Prog Mater Sci.* 2016; 83:270–329.

³⁸ Мізерницький О.О., Переста М.М. Біологія бджіл та ефективність препарату «Ентеронормін» з «Йодіс+Se». Ексклюзивні ТЕХНОЛОГІЇ. URL: <http://agrotimeteh.com.ua>

³⁹ Kristen R. Hladun, Osman Kaftanoglu, David R. Parker, Khoa D. Tran, John T. Trumble. Effects of selenium on development, survival, and accumulation in the honeybee (*Apis mellifera* L.). *Environmental Toxicology and Chemistry* 2013, 32 (11), 2584-2592. <https://doi.org/10.1002/etc.2357>

У зв'язку з цим, науково – практичний інтерес представляє вивчення впливу різного рівня Германію та Селену з Селеном у компонентах підгодівлі медоносних бджіл на мінеральний та ліпідний склад тканин організму та вміст у них мінеральних елементів і глікогену, а також якість їх продукції.

2. Мінеральний та ліпідний обмін в тканинах організму бджіл та їх продукції за умов використання в підгодівлі цитратів германію та селену

Дослідження проведені на медоносних бджолах карпатської породи, які утримувалися у вуликах-лежаках. Бджолосім'ї перевірялися щодо інфекційних та інвазійних захворювань і були благополучні стосовно цих захворювань. Експерименти проводили відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001 р.) та «Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.)⁴⁰. Досліджено вплив цитратів германію та селену, одержаних на основі нанотехнології, за їхнього введення до компонентів підгодівлі бджіл у весняно-літній період.

Для проведення дослідження відібрано три групи бджолиних сімей: I контрольна – з підгодівлею 1000 мл чистого цукрового сиропу/тиждень, II група – додатково до 1000 мл сиропу/тиждень включено 0,5 мг германію у вигляді цитрату, III група отримувала цитрати германію і селену в кількості 0,3 мг Германію і 0,2 мг Селену на 1000 мл сиропу/тиждень. Підгодівлю бджіл здійснювали впродовж 30 діб.

Для дослідження у весняно-літній період підгодівлі відбирали зразки тканин цілого організму робочих бджіл з визначених 3-ох вуликів однієї групи. Зразки відбирали в кількості 90–100 бджіл з кожної групи бджолосімей, по 30–35 комах з вулика, які використовували для приготування гомогенатів з цілого організму.

У зразках тканин медоносних бджіл визначали: вміст мінеральних елементів (Cu, Zn, Fe, Cr, Ni, Pb, Cd) на атомно-абсорбційному

⁴⁰ European Community, 2005. 1459/2005/EC. Commission Regulation (EC) No 1459/2005 of 8 Sept. 2005 amending the conditions for authorisation of a number of feed additives belonging to the group of trace elements. Offic. J. Europ. Union L233. 2005:8–10.

спектрофотометрі СФ 115-ПК⁴¹, загальних ліпідів за методом Фолча⁴². Відносний вміст окремих фракцій ліпідів досліджували за допомогою тонкошарової хроматографії з використанням силікагелевих пластин Sorbfil (ПТСХ-П-А) з подальшим вимірюванням показників оптичної густини у дослідних зразках тканин на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 440 нм. Вміст глікогену у тканинах цілого організму медоносних бджіл визначали за методом Гугушвілі Н.Н.⁴³ У продукції бджіл визначали вміст мінеральних елементів, а також якісні показники меду, зокрема вміст проліну, діастазну активність, масову частку води та рН⁴⁴.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням комп'ютерної програми Microsoft EXCEL із визначенням середніх величин M , їхніх відхилень $\pm m$ і ступеня вірогідності міжгрупових різниць із використанням критерію Стьюдента (p).

Аналіз даних проведених досліджень свідчить про незначні зміни вмісту загальних ліпідів у тканинах цілого організму медоносних бджіл дослідних груп порівняно до контролю у період згодовування з цукровим сиропом цитратів Ge та Se (табл. 1). Зокрема, встановлено вірогідно вищий вміст загальних ліпідів у тканинах медоносних бджіл II і III груп, що свідчить про однаковий стимулюючий вплив застосованих концентрацій добавок Ge і його поєднання з Se на обмін ліпідів і їхній синтез у тканинах медоносних бджіл.

Встановлені відмінності фракційного розподілу ліпідів тканин цілого організму також можуть зумовлюватися безпосереднім впливом згодовування добавок цитратів Ge та Se на обмін окремих класів ліпідів у медоносних бджіл. Зокрема, у тканинах бджіл II і III дослідних груп спостерігали вірогідно вищий вміст фосфоліпідів та НЕЖК ($p < 0,05$; $0,001$), що очевидно зумовлено стимулюючою дією

⁴¹ Vlizlo V. V. Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary / V. V. Vlizlo, R. S. Fedoruk, I. B. Ratych et al. // Reference book ; Edited by V. V. Vlizlo. Lviv : SPOLOM, 2012, 764 p.

⁴² Folch J.A. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue / J. A. Folch, M. Lees, G. H. Sloane Stanley // Journal of Biological Chemistry – 1957. – Vol. 226, №. 1. – P. 497–509.

⁴³ Гугушвілі Н.Н., Мірцхулава В.М., Кулакова А.Л., Власенко Ю.И., Дегтярева С.С., Бандурова Н.І. Спосіб визначення глікогену в екстракті з органів і тканин організму бджіл. – Патент № 2256320, 2005.

⁴⁴ Броварський В.Д., Бріндза Я., Отченашко В.В. Методика дослідної справи у бджільництві. Київ: Видавничий дім «Вінніченко», 2017. 166 с.

добавки цитратів Ge і Se як на ліпідний обмін, так і на формування енергетичного запасу і метаболізм жирних кислот в організмі бджіл цих груп ^{45 46}.

Таблиця 1

Уміст загальних ліпідів і співвідношення їхніх фракцій у тканинах організму бджіл за умов згодовування наноцитратів германію і селену, % (M±m, n=3)

Класи ліпідів	Група бджіл		
	I-контрольна 1,0 л сиропу	II-дослідна 1,0 л сиропу + 0,5 мг Ge	III-дослідна 1,0 л сиропу + 0,3 мг Ge + 0,2 мг Se
Загальні ліпіди, г%	3,56±0,20	4,50±0,12*	4,03±0,18*
Фосфоліпіди	18,39±0,14	19,95±0,09***	19,65±0,42*
Моно-і диацилгліцероли	14,28±0,39	13,64±0,37	13,62±0,17
Вільний холестерол	10,19±0,26	9,86±0,22	9,09±0,03**
НЕЖК	10,50±0,06	11,76±0,07***	12,48±0,19***
Триацилгліцероли	15,27±0,12	14,94±0,67	14,57±0,36
Етерифікований холестерол	31,32±0,15	30,06±0,61	30,38±0,08**

Примітка: у цій і наступних таблицях вірогідність різниць між контрольною (I) і дослідними (II і III) групами враховували *-P<0,05; **-P<0,01; ***- P<0,001

Характерні зміни ліпідного складу в тканинах медоносних бджіл спостерігались щодо вмісту вільного і етерифікованого холестеролу за умов згодовування добавок. Зокрема, відзначено у тканинах бджіл цілого організму III дослідної групи вірогідно нижчий вміст вільного

⁴⁵ Ковальчук І.І., Федорук Р.С., Рівіс Й.Ф., Романів Л.І. Ліпідний і жирнокислотний склад тканин організму медоносних бджіл та перги за умов підгодівлі наноаквацитратами германію та селену. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. 2014. Вип.15. № 2,3. С. 31-36.

⁴⁶ Федорук Р.С., Ковальчук І.І., Романів Л.І., Храбко М.І. Вплив цитратів германію та селену на вміст ліпідів і важких металів в організмі медоносних бджіл. Біологія тварин. 2014. Том.16. № 2. С. 141-149.

і етерифікованого холестеролу порівняно до контролю ($p < 0,01$), тоді як для II групи – лише тенденцію до зниження.

Аналогічні, але не вірогідні міжгрупові різниці щодо нижчого рівня у тканинах бджіл II і III груп спостерігали при дослідженні моно- і диацилгліцеролів та триацилгліцеролів. На основі аналізу цих даних можна стверджувати про важливу регуляторну функцію Ge та Se у складі добавок до весняної підгодівлі щодо обміну ліпідів і їхніх окремих класів в організмі медоносних бджіл. Однак дані літератури щодо механізмів такого впливу відсутні. Можливо, антиоксидантна дія цих елементів зменшує процеси пероксидації та утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканинах бджіл дослідних груп. Встановлені відмінності фракційного розподілу ліпідів тканин медоносних бджіл можуть зумовлюватися як безпосереднім метаболічним впливом добавок Ge та Se, так і опосередковано через їхню взаємодію з іншими мінеральними елементами. Фізіологічна дія сполук Ge і Se також можлива через активацію ферментних систем, у які ці мікроелементи включаються в процесі обміну, проявляючи антагоністичний чи синергічний вплив, що властивий для інших біотичних елементів.

Слід відзначити, що зміни вмісту загальних ліпідів та їхніх окремих класів у тканинах організму за дії Ge і Se найбільше виражені у черевному відділі. В еноцитах жирового тіла молодих бджіл активно депонуються протеїни, ліпіди та резервний полісахарид – глікоген, що утворюється залишками глюкози. Відомо, що остання є основним джерелом енергії та ключовим циркуляторним моносахаридом у гемолімфі робочих бджіл, який підтримує енергетичний гомеостаз їхнього організму. Забезпечення утилізації глюкози із гемолімфи, як поживного субстрату та транспорт її молекул до саркоплазми м'язових волокон забезпечує утворення у м'язовій тканині гомополімеру α -глюкози – глікогену⁴⁷. Тоді як фруктоза є основним субстратом у синтезі триацилгліцеролів, які формують депо жирних кислот. Швидкість біосинтезу жирних кислот у значній мірі залежить від швидкості утворення гліцеролів і фосфоліпідів, оскільки вільні жирні кислоти нагромаджуються у незначній кількості в тканинах і гемолімфі комах.

⁴⁷ Norbert Hrasnigg, Karl Crailsheim. Differences in drone and worker physiology in honeybees (*Apis mellifera*). *Apidologie*, Springer Verlag, 2005, 36 (2), P.255-277.

Фізіологічна дія сполук Ge і Se також можлива через активацію ферментних систем, у які ці мікроелементи включаються в процесі обміну, проявляючи антагоністичний чи синергічний вплив, що властивий для інших біотичних елементів. Результати досліджень рівнів мінеральних елементів в гомогенаті танин бджіл вказують на суттєві міжгрупові різниці вмісту окремих елементів у тканинах цілого організму бджіл дослідних груп порівняно до контролю (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст окремих елементів у тканинах організму бджіл за умов згодовування цитратів германію і селену, мг/кг сирової маси (M±m, n=3)

Мінеральні елементи	Група бджіл		
	I-контрольна 1,0 л сиропу	II-дослідна 1,0 л сиропу + 0,5 мг Ge	III-дослідна 1,0 л сиропу + 0,3 мг Ge + 0,2 мг Se
Fe	37,61±1,33	25,64±0,72***	33,14±2,30
Cu	5,15±0,24	6,02±0,18*	8,05±0,14**
Zn	4,87±0,52	4,92±0,10	5,85±0,24
Cr	0,66±0,66	0,43±0,005	0,47±0,005
Ni	0,58±0,05	0,58±0,21	0,55±0,005*
Pb	0,84±0,01	0,80±0,02	0,75±0,18
Cd	0,41±0,008	0,36±0,01*	0,35±0,03

Згодовування бджолам з цукровим сиропом цитрату германію та цитратів германію і селену відзначається їхнім антагоністичним впливом на рівень окремих мінеральних елементів у тканинах організму, що характеризується вірогідно вищим рівнем Cu ($p < 0,05$), але нижчим Fe ($p < 0,001$) і Cd ($p < 0,05$) у тканинах цілого організму бджіл за умов підгодівлі як цитратом Ge, так і Ge з Se, а Ni ($p < 0,05$) – лише за комплексного згодовування цитрату Ge і Se.

Характерно, що вміст Pb і Cd був нижчим у зразках тканин бджіл дослідних груп порівняно до контролю, а це може вказувати на оптимізуючий вплив цитратів Ge та Se на рівень цих мікроелементів

як в цілому організмі, так і у ректальних залозах. У той же час нижча концентрація Pb і Cd у тканинах медоносних бджіл може бути зумовлена антагоністичною дією цитратів Ge та Se на обмін цих елементів в їхньому організмі⁴⁸.

В організмі бджіл за умов згодовування цитратів германію та селену зростає вміст мононенасичених і, особливо, поліненасичених жирних кислот загальних ліпідів, що вказує на активуючий вплив цих сполук на процеси трансформації жирних кислот в організмі бджіл (табл. 3).

Варто звернути увагу на відношення поліненасичених жирних кислот родини n-3 до поліненасичених жирних кислот родини n-6, що посилюють фізіологічну активність тканин бджіл^{49 50}. У зразках тканин бджіл II і III груп, порівняно з бджолами контрольної групи, зростає вміст мононенасичених і, особливо, поліненасичених жирних кислот загальних ліпідів, проте різниці не вірогідні.

Наведені вище різниці вмісту жирних кислот в організмі бджіл III групи, порівняно з бджолами контрольної групи, очевидно пов'язані з впливом добавок цитрату Se, має чітко виражену антиоксидантну дію, що може підсилюватися антиоксидантними властивостями Ge.

Характерно, що в організмі бджіл II і III груп, порівняно з бджолами контрольної групи, відзначено тенденцію до зростання показника відношення вмісту поліненасичених жирних кислот родини n-3 до поліненасичених жирних кислот родини n-6. Оскільки від вмісту мінеральних елементів, а найбільше від двохвалентних, залежить кількість жирних кислот, які знаходяться в аніонній формі,

⁴⁸ Ковальчук І.І., Федорук Р.С., Ковальська Л.М. Вплив цитратів германію та селену на вміст важких металів в продукції. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2014, 16. 2(59). 2. 146-151.

⁴⁹ Ковальчук І.І. Вплив цитратів германію та селену на ліпідний і жирнокислотний склад тканин організму медоносних бджіл та перги // Біологія тварин. – 2014. – Т.16, № 3. – С. 180.

⁵⁰ Ковальчук І.І. Вплив цитратів хрому та селену на ліпідний склад тканин організму медоносних бджіл // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. – 2014. – Том.16 (№ 3), Ч.2. – С. 148-153.

одержані результати вказують на стимулюючий вплив Ge і Se на ці процеси і ліпідний обмін в цілому організмі^{51 52}.

Таблиця 3

Вміст жирних кислот у тканинах організму бджіл за умов згодовування цитратів германію і селену ($M \pm m$, $n=3$)

Жирині кислоти та їх код	Група медоносних бджіл					
	I-контрольна 1,0 л сиропу		II-дослідна 1,0 л сиропу + 0,5 мг Ge		III-дослідна 1,0 л сиропу + 0,3 мг Ge + 0,2 мг Se	
	г/кг	%	г/кг	%	г/кг	%
Загальний вміст жирних кислот	21,90	100	22,63	100	23,38	100
В т. ч.: насичені	2,5	11,4	2,61	11,5	2,61	11,2
ненасичені, з них	19,4	88,5	20,02	88,5	20,77	88,2
мононенасичені	4,07	20,9	4,15	20,7	4,27	20,6
поліненасичені	15,33	79,0	15,87	79,2	16,50	79,4
n-3/n-6	1,23	-	1,24	-	1,25	-

Ліпіди корму є основними субстратами у синтезі типового біологічного секрету гіпофарингіальних залоз – маточного молочка, оптимальному утворенню якого передує надходження до організму молодих бджіл-годувальниць, значної кількості протеїнів, ліпідів і мінералів з перги як у весняно-літній період інтенсивного росту бджолиних сімей, так і літньо-осіннього періоду нарощування кількості та сили бджолиної сім'ї. З фізіологічної оцінки перга – це концентрат протеїнів, незамінних амінокислот, макро- та мікроелементів, вітамінів, каротиноїдів, а також незамінне джерело

⁵¹ Crailsheim L. K. Free fatty acids digested from pollen and triolein in the honeybee (*Apis mellifera carnica pollmann*) midgut // Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology. – 2001. – Vol. 171, № 4. — P. 313–319

⁵² Wheirich G.F. Antioxidant enzymes in the honey bee *Apis mellifera* / G.F. Wheirich, A.M. Collins, V.R. Williams // Apidologie. – 2002. – V. 33. – P. 3-14.

надходження до організму медоносних бджіл ліпідів, оскільки з літературних джерел відомо, що квітковий пилок містить значну їх кількість – від 5,1 % в аличі, до 15,0 та 15,7 % у кульбаби і груші.

Отже, відмінності фракційного розподілу ліпідів перги зумовлювалися безпосереднім впливом згодовування добавок цитратів Ge та Se на обмін і співвідношення окремих класів ліпідів в організмі, а також на біотрансформацію у продукцію медоносних бджіл, у т.ч. у пергу.

За результатами досліджень рівня загальних ліпідів у перзі спостерігали вірогідні різниці їхнього вмісту у зразках III групи на фоні вірогідних змін відносного вмісту окремих їхніх класів (табл. 4). Зокрема, у перзі II і III груп спостерігали вищий вміст фосфоліпідів, вільного холестеролу, НЕЖК, триацилгліцеролів ($p < 0,01$; $0,001$). Тоді як відносний вміст моно- і диацилгліцеролів та етерифікованого холестеролу у перзі дослідних груп був нижчий порівняно до контролю. Встановлені відмінності фракційного розподілу ліпідів перги можуть у більшій мірі зумовлюватися безпосереднім впливом згодовування добавок цитратів Ge та Se на обмін і співвідношення окремих класів ліпідів в організмі, що було відзначено вище, а також біотрансформацією у продукцію медоносних бджіл.

Отже, згодовування бджолам з сиропом Германію та його поєднання з Селеном у вигляді цитрату зумовлювало вірогідні різниці вмісту загальних ліпідів і співвідношення окремих їхніх класів у тканинах медоносних бджіл та перзі, що може вказувати на коригуючу дію цих добавок на обмін ліпідів в їхньому організмі та рівень у продукції.

Основними показниками, які характеризують біологічний і фізіологічний стан організму бджіл є вміст білка, жиру та вітамінів. Білок бджоли резервують безпосередньо в жировому тілі. Варто зазначити, що жирове тіло при годуванні тільки вуглеводами залишається малим (тонким), без поживних речовин. Тоді як за умов оптимального, у т.ч. білкового живлення воно розвивається у вигляді багаточислової підкладки і містить багато білка, жиру і глікогену.

Глікоген, як полісахарид, що синтезується організмом і депонується у всіх його органах і тканинах є одним із важливих тестів у виявленні енергетичного ресурсу організму бджіл. Його кількість коливається залежно від фізіологічного стану організму медоносних бджіл. Прийнято вважати, що глікоген є вуглеводним резервом, який накопичується головним чином у клітинах жирового тіла і відіграє важливу роль в процесах метаморфози комах.

Основною функцією його є відновлення структурних пошкоджень в клітинах і тканинах, забезпечення мікровібрацій грудних м'язів при підтримці температурного режиму в зоні виховання розплоду. За результатами дослідження вмісту глікогену в тканинах цілого організму бджіл спостерігали вищий рівень ($p < 0,001$; $0,01$) цього показника у зразках тканин II і III груп порівняно до контролю (рис. 1).

Таблиця 4

**Уміст загальних ліпідів і співвідношення їх фракцій
у перзі бджіл за умов згодовування цитратів германію і селену,
% ($M \pm m$, $n=3$)**

Загальні ліпіди та їх класи	Група бджіл		
	I-контрольна 1,0 л сиропу	II-дослідна 1,0л сиропу + 0,5 мг Ge	III-дослідна 1,0 л сиропу + 0,3 мг Ge + 0,2 мг Se
Загальні ліпіди, г%	4,87±0,09	4,80±0,70	4,10±0,21*
Фосфоліпіди	21,31±0,49	22,06±0,32	23,19±0,44*
Моно-і диацилгліцероли	15,44±0,39	9,70±0,24***	8,18±0,31***
Вільний холестерол	6,53±0,11	8,99±0,35**	9,20±0,19***
НЕЖК	7,86±0,23	13,09±0,49***	12,43±0,26***
Триацилгліцероли	12,62±0,01	14,55±0,78*	15,59±0,25***
Етерифікований холестерол	36,21±0,55	31,56±0,40**	31,37±0,32**

Характерно, що вплив наночитрату Ge на рівень глікогену у тканинах бджіл II групи більше виражений, ніж за умов сумісного згодовування цитратів Ge і Se бджолам III групи. Очевидно, комплексне застосування цих елементів не посилює відкладання глікогену у депо організму бджіл.

Отже, згодовування медоносним бджолам цукрового сиропу з додаванням цитрату Ge та Se впливає на обмін ліпідів у їхньому організмі, вміст мікроелементів і глікогену у тканинах медоносних бджіл, що приводить до вірогідних змін вмісту в них загальних ліпідів та їхніх окремих класів, концентрації Fe, Cu, Ni, Cd. Введення бджолам до цукрового сиропу цитратів Ge та Se коригує обмін

ліпідів і мінералів в організмі медоносних бджіл, що може сприяти нагромадженню енергетичних, структурних і пластичних компонентів у тканинах.

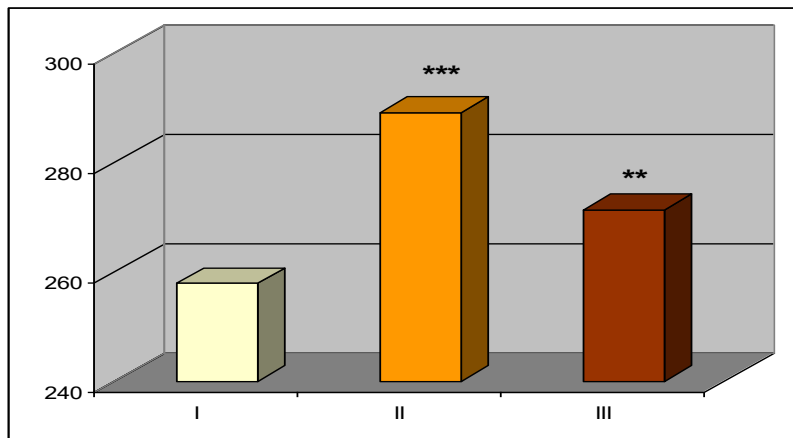


Рис. 1. Вміст глікогену в гомогенаті тканин цілого організму медоносних бджіл за умов згодовування цитратів германію і селену, мг%, ($M \pm m$, $n=3$)

Як відомо, перга відіграє роль фізіологічного регулятора біологічної повноцінності живлення організму бджіл. Відповідно й наявність перги у вулику є невід'ємною умовою для вирощування якісного розплоду, живлення дорослих бджіл, росту і розвитку бджолосімей, їхньої продуктивності, а за вмістом ксенобіотиків – показником екологічного стану навколишнього середовища^{53 54}. Пергу, або бджолиний хліб, бджоли закладають у комірки стільників для виготовлення ліпідно-протеїнового корму, тому якість і кількість жирів, білків і мінеральних речовин у перзі відіграють провідну роль у забезпеченні бджолиного розплоду необхідними поживними речовинами. За результатами дослідження мінеральних елементів у

⁵³ Toth A. L., Robinson G.E. Worker nutrition and division of labour in honeybees. *Anim. Behav.* 2005., 69. 427 -435,

⁵⁴ Pasupuleti V.R., Sammugam L., Ramesh N., Gan S.H. Honey, propolis, and royal jelly: A comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2017;2017:1259510.

перзі спостерігали незначну тенденцію до вищого вмісту Fe у зразках II і III груп, а також Cu в II групі ($p < 0,05$) (табл. 5).

Тоді як для Cr та Pb відзначено тенденцію до нижчого рівня у 1,1 та 1,2 рази, проте різниці були не вірогідні. Суттєві різниці спостерігали при дослідженні вмісту Cd у перзі. Зокрема, у зразках перги II групи концентрація Cd була у 2 рази ($p < 0,05$), а для III групи – у 4 рази ($p < 0,01$) нижчою, що може бути зумовлене антагоністичною дією цитратів германію та селену на обмін Pb та Cd, як важких металів, в організмі медоносних бджіл і їхню трансформацію у мед і пергу⁵⁵.

Мед – комплексний продукт рослин і бджіл, до складу якого входить більше 400 різноманітних компонентів у т.ч. метали, рівень яких впливає на його харчову, дієтичну і лікувальну дію та безпечність. За результатами дослідження відзначено, що згодовування з цукровим сиропом різної кількості цитратів германію та селену зумовлювало не однакові відмінності вмісту окремих важких металів у меді. Зокрема, відмічено зниження вмісту Cu ($p < 0,05$), Zn, Ni та Cd у зразках меду бджіл II і III груп і Fe – тільки в III групі. Міжгрупові різниці вмісту Cr та Pb у зразках II і III груп порівняно до контролю (I) не перевищували величин їх середніх статистичних відхилень.

За результатами досліджень вмісту важких металів у стільниках спостерігається зростання концентрації Fe ($p < 0,05$); Cu та Ni у зразках стільників II і III груп порівняно до контролю. Вірогідно вищий вміст Fe у 1,6 рази спостерігається у стільниках II дослідної групи. Вищий у 1,5 рази рівень цього елемента відзначено у стільниках III дослідної групи, порівняно до контролю, проте різниці були не вірогідні. Відзначено нижчу концентрацію Pb у 1,2 рази – II та III групах ($p < 0,001$) та вміст Cd – у 1,2 рази – II ($p < 0,001$); 1,8 рази – III група ($p < 0,05$) порівняно до контрольної групи. Слід відмітити, що вміст токсичних речовин у стільниках змінюється залежно від екологічних умов утримання бджіл, особливостей адаптації бджолиних сімей до природних умов утримання та вмісту цих елементів у кормах.

⁵⁵ Kovalchuk, I. I., Kaplunenko, V. G., Pashchenko, A. G., Dvylyuk, I. I., Kykish, I. B. Trace elements of bees tissues after feeding by citrate-based mineral and hydrocarbon complexes. 33 Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements (GMS) with Zinc-UK «Zinc and other Transition Metals in Health and Disease», 2017, 35.

Таблиця 5

**Вміст мінеральних елементів
у продукції медоносних бджіл, мг/кг**

Мінеральні елементи	Група медоносних бджіл		
	I-контрольна 1,0 л сиропу	II-дослідна 1,0 л сиропу + 0,5 мг Ge	III-дослідна 1,0 л сиропу + 0,3 мг Ge + 0,2 мг Se
ПЕРГА			
Fe	8,05±0,51	8,55±0,01	9,01±0,63
Cu	1,81±0,02	1,90±0,02*	2,02±0,19
Zn	1,27±0,01	1,27±0,05	1,28±0,04
Cr	0,31±0,02	0,28±0,17	0,27±0,03
Ni	0,23±0,05	0,24±0,05	0,25±0,02
Pb	0,15±0,03	0,13±0,03	0,11±0,009
Cd	0,04±0,005	0,02±0,005*	0,01±0,003**
МЕД			
Fe	1,39±0,16	1,56±0,21	1,28±0,06
Cu	0,44±0,04	0,31±0,06	0,32±0,02*
Zn	0,54±0,07	0,46±0,02	0,40±0,04
Cr	0,12±0,01	0,13±0,02	0,15±0,02
Ni	0,25±0,05	0,24±0,03	0,21±0,02
Pb	0,14±0,02	0,14±0,02	0,13±0,02
Cd	0,08±0,006	0,07±0,006	0,06±0,005
СТІЛЬНИКИ			
Fe	1,16±0,15	1,82±0,24*	1,77±0,34
Cu	0,14±0,05	0,16±0,02	0,19±0,03
Zn	0,29±0,08	0,24±0,08	0,21±0,06
Cr	1,86±0,49	1,31±0,08	1,24±0,02
Ni	0,12±0,02	0,16±0,02	0,19±0,03
Pb	0,18±0,01	0,16±0,005***	0,15±0,003***
Cd	0,09±0,005	0,07±0,006***	0,05±0,008*

За результатами визначення фізико-хімічних показників меду відзначено міжгрупові вірогідні різниці досліджуваних величин. Зокрема, за умов згодовування добавок цитратів Ge та Se спостерігали вищий вміст проліну у меді II групи та у 1,2 раза вищий у III групі ($p < 0,05$) порівняно до контролю (табл. 6).

Встановлено, що у зразках меду бджіл II і III груп за умов згодовування добавок діастазне число було вірогідно вищим. Зокрема, у 1,3 раза вищий рівень цього показника відмічено у зразках, відібраних з пасік II та III дослідних груп, порівняно до контролю.

Таблиця 6

Якісні та фізико-хімічні показники поліфлорного меду за умов згодовування наноцитратів германію і селену, ($M \pm m$, $n=3$)

Показники якості	Група медоносних бджіл			Вимоги ДСТУ 4497:2005
	I-контрольна 1,0 л сиропу	II-дослідна 1,0л сиропу + 0,5 мг Ge	III-дослідна 1,0 л сиропу + 0,3 мг Ge + 0,2 мг Se	
Пролін, мг/кг	324,77±10,84	339,03±13,45	376,46±13,46*	300,0
Діастазне число, од.Готе	10,84±0,53	14,07±0,38**	14,34±1,01*	10,0-15,0
Масова частка води, %	20,13±0,35	20,0±0,81	20,04±0,83	18,5-21,0
pH	4,29±0,003	4,31±0,007	4,32±0,009*	3,5-4,5

Одним з важливих показників якості меду, його зрілості є масова частка води у ньому. З підвищеним вмістом води бджолина продукція легше переходить у рідкий або кристалічний стан, а можливість його бродіння стає вищою. Масова частка води відіграє важливе значення для зберігання меду^{56 57}. За результатами наших досліджень масова частка води суттєво не відрізнялася у зразках медів дослідних і контрольної груп і відповідала вимогам ДСТУ⁵⁸.

⁵⁶ Ковальчук І.І., Ковальська Л.М. Мед і методи його дослідження. Методичні рекомендації. Львів, 2014. 44с.

⁵⁷ Solaيمان, M.; Islam, M.A.; Paul, S.; Ali, Y.; Khalil, M.I.; Alam, N.; Gan, S.H. Physicochemical properties, minerals, trace elements, and heavy metals in honey of different origins: A comprehensive review. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2016, 15, 219–233.

⁵⁸ ДСТУ 4497:2005- Мед натуральний – Технічні умови https://pasika.pp.ua/docs/dstu_4497-2005.pdf

Згідно стандарту рН квіткового меду становить 3,5 – 4,5, падевого від 4,5 до 5,4. За результатами досліджень рівень рН меду виявляв тенденцію до вищого рівня у зразках дослідних груп і для III групи був вірогідно вищим порівняно до контролю.

Найважливішими критеріями оцінки харчового продукту є його біологічна цінність та якість^{59 60}. За органолептичними ознаками мед усіх груп в цілому відповідав вимогам ДСТУ 4497:2005 (табл. 7).

Таблиця 7

**Органолептичні показники меду
за умов згодовування цитратів германію і селену**

Назва показника	Група	Характеристика	ДСТУ 4497:2005
Колір	I	світло-жовтий	безколірний, білий, світло-жовтий, жовтий, темно-жовтий, темний з різними відтінками
	II	жовтий	
	III	жовтий	
Смак	I	ніжний	солодкий, ніжний, приємний, терпкий, подразнює слизову оболонку ротової порожнини, без сторонніх запахів
	II	терпкий	
	III	солодкий	
Консистенція	I	в'язка	рідка, в'язка, дуже в'язка, щільна
	II	дуже в'язка	
	III	щільна	
Кристалізація	I	дрібнозерниста	від дрібнозернистої до крупнозернистої
	II		
	III		
Ознаки бродіння (закисання)	I	відсутні	не дозволені
	II		
	III		
Механічні домішки	I	відсутні	не дозволені
	II		
	III		

⁵⁹ Puścion-Jakubik, A.; Borawska, M.H.; Socha, K. Modern Methods for Assessing the Quality of Bee Honey and Botanical Origin Identification. Foods 2020, 9, 1028

⁶⁰ Федорук Р.С. Підгодівля бджіл і методи оцінки її ефективності / Р.С. Федорук, І.І. Ковальчук, Л.І. Романів, А.Г. Пашенко, І.І. Двильюк, І.Б. Кикіш // Методичні рекомендації. – Львів, 2016. – 31с.

У жодному зразку не виявлено ознак бродіння меду, що свідчить про його якість. Смак солодкий, ніжний, без сторонніх присмаків, відповідного відтінку кольору від жовтого до темно-жовтого, в'язкої консистенції і без механічних домішок.

ВИСНОВКИ

1. Згодовування бджолам з сиропом Ge та Se у вигляді цитрату зумовлювало вірогідні різниці вмісту загальних ліпідів і співвідношення окремих їхніх класів у тканинах бджіл: встановлено коригуючу дію добавок як Ge, так і його поєднання з Se на обмін ліпідів у їхньому організмі.

2. В організмі бджіл за умов згодовування цитратів германію та селену зростає вміст мононенасичених і, особливо, поліненасичених жирних кислот загальних ліпідів, а також відношення поліненасичених жирних кислот родини n-3 до поліненасичених жирних кислот родини n-6.

3. Згодовування бджолам з цукровим сиропом цитратів германію і селену відзначається їхнім антагоністичним впливом на рівень окремих важких металів у тканинах організму, що характеризується вірогідно вищим рівнем Cu ($p < 0,05$), але нижчим Fe ($p < 0,001$) і Cd ($p < 0,05$) у тканинах цілого організму бджіл за умов підгодівлі як цитратом Ge, так і Ge з Se, а Ni ($p < 0,05$) – лише за комплексного згодовування цитрату Ge і Se.

4. Згодовування з цукровим сиропом різної кількості цитрату германію та селену відзначається їхнім антагоністичним впливом на рівень важких металів у перзі, меді та стільниках бджіл. Встановлено вірогідні різниці нижчого вмісту Ni, Pb та Cd ($p < 0,05$) у перзі та меді дослідних груп на фоні вищого їх вмісту у стільниках ($p < 0,001$)

АНОТАЦІЯ

У вітчизняній та зарубіжній практиці ведення бджільництва, для підвищення якості росту і розвитку бджолосімей у весняний та осінній періоди, широко застосовують штучну підгодівлю. Додавання до корму бджіл сполук окремих елементів, як метаболічних стимуляторів органічного та неорганічного походження, впливає на корекцію фізіолого-біохімічних процесів і підвищує продуктивність та резистентність медоносних бджіл. До таких мінеральних компонентів відносяться Кобальт, Цинк, Магній, Германій, Селен та інші.

Згодовування медоносним бджолам цукрового сиропу з додаванням цитрату германію та селену впливало на обмін ліпідів у їх організмі, мінеральний склад і вміст глікогену у тканинах медоносних бджіл, приводить до вірогідних змін вмісту загальних ліпідів та їхніх окремих класів, концентрації Fe, Cu, Ni, Cd. У тканинах цілого організму бджіл зростає вміст загальних ліпідів і окремих їхніх фракцій та ненасичених жирних кислот, а також вільного холестеролу, НЕЖК і триацилгліцеролів у перзі, що може вказувати на коригуючу дію цих добавок на обмін ліпідів в їхньому організмі. Біологічна дія Ge і Se у бджіл більше виражена за умов поєданого застосування їх цитратів з цукровим сиропом у період весняної підгодівлі. Встановлено вірогідно вищий рівень Cu і нижчий Fe і Cd у тканинах цілого організму бджіл за умов підгодівлі як цитратом германію так і германію з селеном, а Ni – лише за комплексного згодовування цитрату германію і селену. Нижчий вміст Pb та Cd спостерігали у перзі, меді та стільниках медоносних бджіл дослідних груп. Фізико-хімічні показники меду відповідали величинам ДСТУ щодо його якості.

Введення бджолам з компонентами підгодівлі цукрового сиропу, цитратів германію та селену коригує обмін ліпідів і мінеральних елементів в організмі медоносних бджіл, що може сприяти нагромадженню енергетичних, структурних, пластичних компонентів та підвищувати їх життєздатність і продуктивність.

Література

1. Борисевич В.Б. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов. К.: ВД "Авіцена", 2010. 416 с.
2. Патон Б.Є., Москаленко В.Ф. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.Є. Патон, В.Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б.О. Мовчан // *Вісник НАН України*. – 2009. – № 6. – С. 18-26.
3. Чекман І.С. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С. Чекман, А.М. Сердюк, Ю.І. Кундієв, І.М. Трахтенберг *Довкілля та здоров'я*. 2009. № 1 (48). С. 3-7.
4. Iskra R. Y., Vlizlo V. V., Fedoruk R. S. Biological efficiency of citrates of microelements in animal breeding. *Agricultural Science and Practice*. 2017, 4, 28–34.
5. Каплуненко В.Г., Авдос'єва І.К., Пащенко А.Г. Реальні перспективи використання здобутків нанотехнологій у ветеринарній

практиці. *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок та Інституту біології тварин*. 2014. № 15(4). С. 252–260.

6. Влізло В.В., Федорук Р.С., Іскра Р.Я. Біологічна дія функціональних наноматеріалів у різних видів тварин. *Вісник аграрної науки*. 2018, № 11 (788). С. 80-86.

7. Влізло В.В., Бащенко М.І., Іскра Р.Я., Федорук Р.С., Жукорський О.М., Мезенцева Л.М. Нанотехнології та їх застосування у тваринництві й ветеринарній медицині. *Вісник аграрної наук*. 2015. 11. С. 5-9.

8. Сердюк А.М., Гуліч М.П., Каплуненко В.Г., Косінов М.В. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів. *Вісник академії медичних наук*. 2010. № 1. С. 107–114.

9. Hill E.K., Li Ju. Current and future prospects for nanotechnology in animal production. *J. Anim Sci Biotechnol*. 2017. № 8. P. 26.

10. Jennifer Kuzma. Nanotechnology in animal production – Upstream assessment of applications. *Livestock Science*. 2010. № 130(1–3). P. 14–24.

11. Гуліч М.П. Продукти нанотехнології: цитрати біоелементів (хімічна характеристика, біологічна дія, сфера застосування). Київ : Медінформ, 2018. 201.

12. Федорук Р.С., Ковальчук І.І., Романів Л.І., Пащенко А.Г., Двилюк І.І., Кікіш І.Б. Підгодівля бджіл і методи оцінки її ефективності. *Методичні рекомендації*. Львів, 2016. 31 с.

13. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Охотніков О. М., Яковлева Н. Ю. Нанотехнології у педіатричній практиці: стан, перспективи досліджень. *Український медичний часопис*. 2010, 6 (80): 47-50.

14. DeGrandi-Hoffman, G., Gage, S. L., Corby-Harris, V., Carroll, M., Chambers, M., Graham, H. Connecting the nutrient composition of seasonal pollens with changing nutritional needs of honey bee (*Apis mellifera* L.) colonies. *Journal Insect. Physiol*, 2018, 9: 114–124.

15. Kovalchuk, I. I., Kaplunenko, V. G., Pashchenko, A. G., Dvilyuk, I. I., & Kykish, I. B. Trace elements of bees tissues after feeding by citrate-based mineral and hydrocarbon complexes. 33 Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements (GMS) with Zinc-UK «Zinc and other Transition Metals in Health and Disease». 2017, 35.

16. Ковальчук І.І., Кікіш І.Б., Каплуненко В.Г. Вплив цитратів мікроелементів на репродуктивну здатність бджолиних маток. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions : Collective*

monograph. Riga, Latvia : “Baltija Publishing”, 2021. 87-110 «Актуальні проблеми природничих наук: теорія, методологія, практика». <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-025-4-6>

17. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти / І.М. Трахтенберг, І.С. Чекман, В.О. Линник, В.Г. Каплуненко, М.П. Гуліч, Е.М. Білецька, В.Ф. Шаторна, Н.М. Онул / *Вісник НАН України*. 2013, 6: 11-20.

18. Hassan S., Hassan F.U., Rehman M.S. Nano-particles of Trace Minerals in Poultry Nutrition: Potential Applications and Future Prospects. *Biol Trace Elem Res*. 2019, 9: 31.

19. Ніщенко М.П., Панько Я.І., Смельяненко А.А. Застосування нанотехнологій в ветеринарній медицині та ветеринарній фізіології (оглядова стаття). *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2018, 91: 67-75.

20. Shyu Hwa Tao, Bolger M. Hazard Assessment of Germanium supplements. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 1997, 25: 211-219.

21. Cho JM, Chae J, Jeong SR, Moon MJ, Shin DY, Lee JH. Immune activation of Bio-Germanium in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 130 human subjects. *Therapeutic opportunities from new insights. PLoS ONE*. 2020; 15(10): e0240358

22. Lukevics E, Ignatovich L. Biological Activity of Organogermanium Compounds. *Cheminform*. 2003; 34 (45): 279-295.

23. Tezuka T, Higashino A, Akiba M, Nakamura T. Organogermanium (Ge-132) suppresses activities of stress enzymes responsible for active oxygen species in monkey liver preparation. *Adv Enzyme Res*. 2017; 5: 13-23.

24. Nakamura T, Nagura T, Sato K, Ohnishi M. Evaluation of the effects of dietary organic Germanium, Ge-132, and raffinose supplementation on caecal flora in rats. *Bioscience of Microbiota Food & Health*. 2012; 31: 37-45.

25. Nefodova OO, Halperin OI, Shatorna VF. The influence of cerium and germanium citrates on the process of embryogenesis of rat on the background of cadmium intoxication. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019; 1 (1(148)): 273-78.

26. Shatorna VF, Harets VI, Nefodova OO, Halperin OI, Deforz GV, Gruzd VV. Experimental determination of the influence of citrates of metals to embryotoxicity of cadmium salts in embryogenesis of rats. *World of Medicine and Biology*. 2019; 2 (68): 210-214.

27. Tattis A, Zupanets IA, Shebeko SK, Otrishko IA, Grintsov YeF. Study of hepatoprotective properties of the «Altsinara» drug under

conditions of acute hepatitis development in rats. *The Odesa Medical Journal*. 2016; 5: 5-11.

28. Wada T, Hanyu T, Nozaki K, Kataoka K, Kawatani T, Asahi T, Asahi Toru, Sawamura N. Antioxidant activity of Ge-132, a synthetic organic germanium, on cultured mammalian cells. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41 (5): 749-753.

29. Fedoruk RS, Khrabko MI, Tsap MM, Martsynko OE. Growth, development and reproductive function of female rats and their offspring viability at the conditions of the watering of different doses of citrate germanium. *The Animal Biology*. 2016; 18 (3): 97–106.

30. Tesarivska U, Fedoruk R, Shumska M. Reproductive function of rat females and postnatal development of F1 and F2 offspring for the actions of different doses of nanogermanium citrate. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*. 2016; 18, 3(71): 124-129.

31. Федорук Р.С., Ковальчук І.І., Мезенцева Л.М., Тесарівська У.І., Пилипець А.З., Каплуненко В.Г. Сполеку Германію та їхня роль в організмі тварин *Біологія тварин*. 2022; 24 (1): 50-60.

32. Li L., Ruan T., Lyu, Y. & Wu, B. Advances in Effect of Germanium or Germanium Compounds on Animals. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2017; 5: 56–73.

33. Tsekhmistrenko O.S., Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., Kharchyshyn V.M., Tymoshok N.O., Spivak M.Ya. Efficiency of application of inorganic and nanopreparations of selenium and probiotics for growing young quails. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 2020; 8(3): 206–212.

34. Tuner R. S., Finch J. M. Selenium and the immune response. *Proc. Nutr. Soc.* 1991; 50 (2): 275–285.

35. Sunge R. A., Thompson R. M., Palm M. A. Selenium regulation of selenium-dependent glutathione peroxidases in animals and transfected CHO cells. *Biomed. Environ. Sci*. 1997; 10: 346–355.

36. Kuhlre J., Brigelius-Flone R., Bock A. Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol. Chem*. 2000; 381 (9–10): 849–864.

37. Chaudhary S, Umar A, Mehta SK. Selenium nanomaterials: an overview of recent developments in synthesis, properties and potential applications. *Prog Mater Sci*. 2016; 83:270–329.

38. Мізерницький О.О., Переста М.М. Біологія бджіл та ефективність препарату «Ентеронормін» з «Йодіс+Se». ЕКСКЛЮЗИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ. URL: [http:// agrotimeteh.com.ua](http://agrotimeteh.com.ua)

39. Kristen R. Hladun, Osman Kaftanoglu, David R. Parker, Khoa D. Tran, John T. Trumble. Effects of selenium on development, survival, and accumulation in the honeybee (*Apis mellifera* L.). *Environmental Toxicology and Chemistry* 2013, 32 (11), 2584-2592.

40. European Community, 2005. 1459/2005/EC. Commission Regulation (EC) No 1459/2005 of 8 Sept. 2005 amending the conditions for authorisation of a number of feed additives belonging to the group of trace elements. *Offic. J. Europ. Union L233*. 2005:8–10.

41. Vlizlo V. V. Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary / V. V. Vlizlo, R. S. Fedoruk, I. B. Ratych et al. // Reference book ; Edited by V. V. Vlizlo. Lviv : SPOLOM, 2012, 764 p.

42. Folch J.A., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *Journal of Biological Chemistry* 1957, 226 (1): 497–509.

43. Гугушвілі Н.Н., Мірцхулава В.М., Кулакова А.Л., Власенко Ю.И., Дегтярева С.С., Бандурова Н.І. Спосіб визначення глікогену в екстракті з органів і тканин організму бджіл. – Патент № 2256320, 2005.

44. Броварський В.Д., Бріндза Я., Отченашко В.В. Методика дослідної справи у бджільництві. Київ: Видавничий дім «Вінніченко», 2017. 166 с.

45. Ковальчук І.І., Федорук Р.С., Рівіс Й.Ф., Романів Л.І. Ліпідний і жирнокислотний склад тканин організму медоносних бджіл та перги за умов підгодівлі наноаквацитратами германію та селену. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок*. 2014, 15(2,3): 31-36.

46. Федорук Р.С., Ковальчук І.І., Романів Л.І., Храбко М.І. Вплив цитратів германію та селену на вміст ліпідів і важких металів в організмі медоносних бджіл. *Біологія тварин*. 2014, 16(2). 141-149.

47. Norbert Hrassnigg, Karl Crailsheim. Differences in drone and worker physiology in honeybees (*Apis mellifera*). *Apidologie*, 2005, 36 (2): 255-277.

48. Ковальчук І.І., Федорук Р.С., Ковальська Л.М. Вплив цитратів германію та селену на вміст важких металів в продукції. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2014, 16. 2(59). 2: 146-151.

49. Ковальчук І.І. Вплив цитратів германію та селену на ліпідний і жирнокислотний склад тканин організму медоносних бджіл та перги. *Біологія тварин*. 2014, 16 (3): 180.

50. Ковальчук І.І. Вплив цитратів хрому та селену на ліпідний склад тканин організму медоносних бджіл *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2014, 16 (№ 3), 2: 148-153.

51. Crailsheim L. K. Free fatty acids digested from pollen and triolein in the honeybee (*Apis mellifera carnica pollmann*) midgut. *Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*. 2001. 171 (4): 313–319.

52. Wheirich G.F., Collins A.M., Williams V.R. Antioxidant enzymes in the honey bee *Apis mellifera*. *Apidologie*. 2002, 33: 3-14.

53. Toth A. L., Robinson G.E. Worker nutrition and division of labour in honeybees. *Anim. Behav.* 2005, 69: 427-435.

54. Pasupuleti V.R., Sammugam L., Ramesh N., Gan S.H. Honey, propolis, and royal jelly: A comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:1259510.

55. Kovalchuk, I. I., Kaplunenko, V. G., Pashchenko, A. G., Dvylyuk, I. I., Kykish, I. B. Trace elements of bees tissues after feeding by citrate-based mineral and hydrocarbon complexes. 33 Joint Annual Meeting of the German Society for Minerals and Trace Elements (GMS) with Zinc-UK «Zinc and other Transition Metals in Health and Disease», 2017, 35.

56. Ковальчук І.І., Ковальська Л.М. Мед і методи його дослідження Методичні рекомендації. Львів, 2014. 44 с.

57. Solaيمان, M.; Islam, M.A.; Paul, S.; Ali, Y.; Khalil, M.I.; Alam, N.; Gan, S.H. Physicochemical properties, minerals, trace elements, and heavy metals in honey of different origins: A comprehensive review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2016, 15, 219–233.

58. ДСТУ 4497:2005- Мед натуральний – Технічні умови https://pasika.pp.ua/docs/dstu_4497-2005.pdf

59. Puścion-Jakubik, A.; Borawska, M.H.; Socha, K. Modern Methods for Assessing the Quality of Bee Honey and Botanical Origin Identification. *Foods* 2020, 9, 1028.

60. Федорук Р.С. Підгодівля бджіл і методи оцінки її ефективності / Р.С. Федорук, І.І. Ковальчук, Л.І. Романів, А.Г. Пашенко, І.І. Двилюк, І.Б. Кикіш Методичні рекомендації. Львів, 2016. 31 с.

Information about author:
Kovalchuk Iryna Ivanivna,
Doctor of Veterinary Sciences,
Head of the Departamenr of Normal and
Pathological Physiology named after S.V. Stoianovskiy
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

НЕОПЛАЗІ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СУК (ПОШИРЕННЯ, ДІАГНОСТИКА, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ)

Мисак А. Р., Прицак В. В., Івашків Б. Б.

ВСТУП

Неоплазії (пухлини, новоутворення) належать до когорти хвороб, які широко поширені на усій земній кулі і, відповідно, реєструються в усіх регіонах і країнах світу незалежно від їх рівня соціально-економічного розвитку. Згідно з оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)^{1,2} на сьогодні рак є першою або другою (після серцево-судинних захворювань) основною причиною захворюваності і смертності у гуманній медицині та важливою перешкодою для збільшення тривалості життя в усіх країнах світу.

Пухлинний ріст, як відомо, може уражувати практично усі живі організми та виникати в усіх органах і тканинах. На сьогодні пухлинні ураження описані у риб, земноводних, птахів, усіх ссавців і навіть у рослин, проте найбільшу проблему, яка приваблює фахівців різних напрямків досліджень, а в першу чергу біологічної, медичної та ветеринарної галузей, становлять пухлини людини та тварин. Різноманітні за своєю формою, структурою, клінічним проявом і навіть за назвою (tumor, onkos, neoplasma, blastoma), але єдині за рядом закономірностей походження та розвитку, а також впливу на організм, пухлини складають одну принципово відмінну від інших групу захворювань³.

¹ Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

² World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death

³ Терехов П.Ф. Ветеринарная клиническая онкология. Москва: Колос, 1983. 208 с.

Враховуючи поширення, своєрідність розвитку та агресивну поведінку пухлин в організмі, а також складність у діагностиці й лікуванні можна вважати, що онкологічні хвороби належать до числа найбільш небезпечних патологій для життя людини й тварин і є однією з найактуальніших проблем як гуманної, так і ветеринарної медицини.

Згідно з метааналізом результатів досліджень онкологічних захворювань у країнах Європи та Північної Америки⁴, питання неоплазій у продуктивних та дрібних домашніх тварин у світі залишаються невіршеними і потребують проведення різнопрофільних наукових досліджень. На сьогодні заслуговують уваги дослідження в напрямках розкриття біологічної суті та механізмів пухлинної трансформації клітин, молекулярно-генетичних та імунобіологічних властивостей пухлинних клітин, вивчення імунологічного статусу організму за неопластичних захворювань, створення нових та надійних методів ранньої діагностики пухлин, розробки науково обґрунтованих схем боротьби із неоплазіями, пошуку ефективних протипухлинних засобів тощо. На підставі результатів метааналізу (Webster, J.D) запропоновано консенсусні рекомендації щодо уніфікованого підходу ветеринарних патологів та онкологів з усього світу стосовно моніторингу поширення онкологічних захворювань, проведення прогностичних досліджень, оцінки клінічного стану хворих тварин на усіх етапах діагностично-лікувального процесу, а також використання єдиної класифікації і термінології за оцінювання пухлин. Рекомендації дозволяють лікарям і науковцям уніфікувати результати власних досліджень та використати їх як за планування діагностично-лікувальних заходів і передбачення прогнозу захворювання, так і для обміну інформацією та взаєморозуміння із фахівцями інших ветеринарно-медичних закладів. Особливо актуальні дані рекомендації у фундаментальній науці та трансляційній медицині за використання моделі тварин у дослідженнях раку в рамках концепції

⁴ Webster, J.D., Dennis, M.M., & Dervisis, N. (2011). Recommended Guidelines for the Conduct and Evaluation of Prognostic Studies in Veterinary Oncology. *Veterinary Pathology*, 48(1), 7–18.

«єдине здоров'я». Низкою дослідників^{5, 6, 7} відмічено, що спонтанні пухлини тварин відповідають багатьом критеріям неоплазій людини, а схожість етіології, патогенезу, симптоматики та морфології пухлин у собак і людини обумовлює використання тварин, як моделей для вивчення біології пухлинного процесу та розробки сучасних діагностичних і терапевтичних заходів. Використання тварини-компаньйонів, у якості моделей для вивчення біології раку та розробки нових протиракових методів лікування має багато переваг як перед традиційними моделями гризунів, так і перед людьми^{8, 9}. Потрібно відміти, що онкологічні хвороби трапляються у тварин усіх видів, однак, найчастіше вони реєструються у собак, популяції яких, як відомо, є найбільш чисельні серед свійських тварин¹⁰. Важливим також є й те, що собаки зазвичай знаходяться поряд чи у безпосередньому контакті з людиною, перебувають в подібних умовах побуту і, відповідно, піддаються шкідливому впливу однакових канцерогенних чинників довкілля (особливо в умовах мегаполісів). Таким чином, можна вважати, що собаки-компаньйони є перспективними природними моделями у більш досконалому вивченні пухлин людини, зокрема раку шкіри, молочної залози (МЗ) та багатьох інших неоплазій. При цьому доречно відзначити, що тісна співпраця фахівців-онкологів гуманної та ветеринарної медицини є вельми корисною для дослідників обох сторін у боротьбі з онкологічними хворобами.

⁵ Garden, O.A., Volk, S.W., Mason, N.J., & Perry, J.A. (2018). Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. *The Veterinary Journal*, 240, 6–13. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.08.008.

⁶ Gargiulo, G. (2018). Next-Generation *in vivo* Modeling of Human Cancers. *Front. Oncol.*, 8, 429. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00429>

⁷ Valdivia G, Alonso-Diez Á, Pérez-Alenza D, Peña L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. *Front Vet Sci.* 2021 Feb 17;8:623800. doi: 10.3389/fvets.2021.623800. PMID: 33681329; PMCID: PMC7925635.

⁸ Pinho, S.S., Carvalho, S., Cabral, J., Reis, C.A., & Gärtner, F. (2012). Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*, 159(3), 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.11.005>

⁹ Korkmaz U, Ustun F. Experimental Breast Cancer Models: Preclinical Imaging Perspective. *Curr Radiopharm.* 2021;14(1):5-14. <https://doi.org/10.2174/1874471013666200508080250>. PMID: 32384044.

¹⁰ Butler L., Bonett B., Page, R. (2013). Epidemiology and the evidence-based medicine approach. Withrow S.J, Page R., Vail D.M Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology – E-Book. Elsevier Saunders, St. Louis, 2013. – P. 69-80.

Слід відмітити, що для науковців і практикуючих лікарів ветеринарної медицини в Україні проблема неоплазій є мало вивченою, вирішення потребують також і питання щодо забезпечення здоров'я онкологічно хворих тварин. Впродовж 2000-2020 рр. і на даний час тематика онкологічних захворювань у тварин різних видів є частиною наукових досліджень кафедри хірургії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. В рамках наукової теми: “Пухлини у тварин, оперативно-паліативні методи лікування та заходи реабілітаційної терапії” науковцями кафедри проведено моніторингові дослідження щодо поширення і клінічних проявів пухлинних уражень великої рогатої худоби і коней в умовах окремої географічної популяції України (в західному регіоні України) та неоплазій у собак (м. Львів і Львівська область), теоретично і клініко-експериментально обґрунтовано застосування новокаїно- і біотерапії за папіломатозу у великої рогатої худоби та комплексне лікування собак з пухлинами МЗ з використанням удосконаленої методики їх хірургічного лікування, ад'ювантної хіміотерапії і реабілітаційної терапії.

Окремі результати багаторічного вивчення онкологічних захворювань тварин і, зокрема, собак представлено нами у даній монографії. У роботі висвітлено результати моніторингу щодо поширення ряду неоплазій у собак, детально описано результати клінічних, рентгено- і сонографічних, гематологічних та патоморфологічних досліджень спонтанних неоплазій молочної залози у сук, а також представлено результати клініко-експериментальних досліджень комплексного (паліативно-хірургічного) лікування та виживаності собак хворих на пухлини молочної залози.

1. Моніторинг поширення неоплазій у собак

Аналіз даних моніторингу епізоотологічної ситуації щодо онкологічних захворювань тварин у м. Львові та в приміській зоні обласного центру за 45 річний період (1975–2019 рр.) засвідчив зростання випадків онкологічної патології у собак більше ніж у

4,5 раза. Зокрема, відповідно до повідомлень^{11,12} в період з 1975 по 1985 роки серед загальної кількості тварин із хірургічними хворобами, частка собак з новоутвореннями становила 2,8 %, у 1986 – 1987 рр. відсоток уражених пухлинами тварин зріс до 4 %, впродовж 1990 – 1998 років кількість онкохворих собак становила, в середньому за рік, 5,5 %, за 2000 – 2010 рр. онкологічну патологію діагностовано, в середньому, у 7,24 % (5,94 – 8,3 %) тварин. Згідно з даними моніторингових досліджень за 2011–2015 рр. відсоток тварин, хворих на пухлини, в структурі загальної кількості собак із хірургічною патологією становив 8,1 % (6,2-12,1 %). Суттєве зростання захворюваності на пухлини встановлено у 2016–2019 рр. У розрізі останніх років кількість собак з ураженням неоплазіями коливалася в межах 10,2 - 14,9% і становила, в середньому, 12,85 %¹³. На нашу думку реєстрація більшої кількості онкологічно хворих тварин за останні роки пов'язана очевидно не лише із-за збільшення чисельності популяції собак, а й з покращенням матеріально-технічного забезпечення та запровадження сучасних діагностичних і лікувальних стандартів у сфері надання ветеринарних послуг.

Аналіз статистичних даних засвідчив, що хворіють на пухлини собаки різних порід, віку і статі, а виявлені у них новоутворення характеризуються значною різноманітністю патології, як щодо локалізації новоутворення, так й стадії процесу та клінічного прояву захворювання. Так, за результатами клінічного обстеження 4168 собак, які надходили в клініки університету, онкологічну патологію діагностовано у 302 тварин, в тому числі у 127 сук неоплазії молочної залози.¹⁴

¹¹ Гамота А.А., Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Мисак А.Р. Пухлини тварин: етіологія, патогенез, діагностика, комплексна терапія – Львів: Галицька видавнича спілка, 2007. 168 с.

¹² Мисак А.Р. Застосування клінічної класифікації пухлин за системою TNM при спонтанних новоутвореннях у собак. Науковий вісник ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького. Львів, 2010. Том 12, № 3 (45). Ч. 1. С. 170–176

¹³ Івашків Б.Б., Мисак А.Р., Хомин Н.М., Прицак В.В. (2019). Моніторинг поширення спонтанних неоплазій у собак в умовах м. Львів та в приміській зоні обласного центру. Науковий вісник ветеринарної медицини. Збірник наукових праць, 2(152), 97–104. doi: 10.33245/2310-4902-2019-152-2-97-104

¹⁴ Мисак А.Р. Порівняльні аспекти моніторингу неоплазій у собак. Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук праць. Біла Церква, 2010. Вип. 4 (76). С. 75–80.

Зважаючи на рекомендації ВООЗ, що передбачені у клінічній онкології за класифікації пухлинних захворювань, стандартизацію і реєстр неоплазій здійснювали за їх клінічною характеристикою та анатомічною локалізацією. При цьому виділено наступні клінічні форми пухлин: неоплазії шкіри, молочної залози, зовнішніх статевих органів, голови і шиї, кісток і суглобів, кровотворної і лімфоїдної тканин, внутрішніх органів (у тому числі нервової системи, залоз внутрішньої секреції, параанальних залоз).

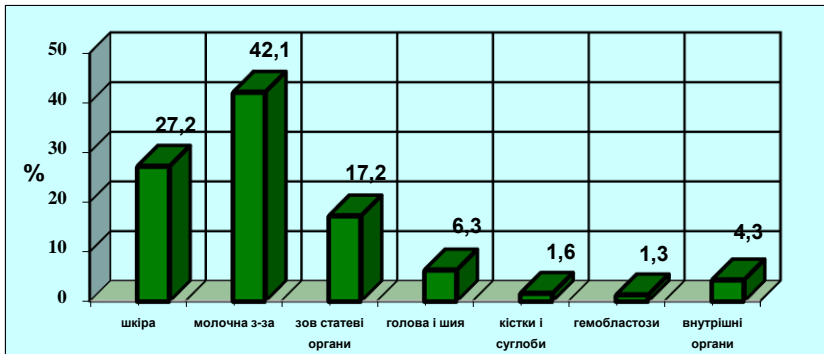


Рис. 1. Структура онкологічних хвороб собак за анатомо-топографічною локалізацією

Результати проведених досліджень (рис. 1) показали, що у структурі онкологічних захворювань собак найбільшу частку становили пухлинні ураження молочної залози - 42,1 % (Lim 34,5 - 51,8 %). Друге місце – 27,2 % (20 - 29,7 %) посідали новоутворення шкіри і підшкірної клітковини. Поміж останніх траплялися здебільшого доброякісні (часто папілома, рідше – ліпома, дерматофіброма, трихоепітеліома) та злоякісні неоплазії (часто мастоцитома, плоскоклітинний рак, базаліома, аденокарцинома, рідше Т-клітинна лімфома шкіри, меланома, веретенноклітинна саркома, фібросаркома). Новоутворення зовнішніх статевих органів становили 17,2 % (13,1 – 21 %) і були представлені в основному випадками трансмісивної венеричної саркоми, рідше доброякісними пухлинами сім'яників, вульви і піхви. Пухлини в ділянці голови та шиї встановлено у 6,3 % (2,6 – 8,6 %) випадків. При цьому слід відмітити, що найбільша частка неопластичних уражень припадала на органи ротової порожнини, рідше траплялися пухлини носової

порожнини, ділянки ока і органа слуху. Пухлини внутрішніх органів (за умови виявлення первинної локалізації опуху в них) становили 4,3 % і були представлені найчастіше ураженнями передміхурової залози, селезінки, параанальних залоз та поодинокими випадками пухлин печінки, підшлункової залози, легень, сечового міхура. Новоутворення кісток та суглобів становили 1,6 % і були представлені в основному остеосаркомою. Неопластичні ураження кровотворної і лімфоїдної тканин (1,3 %) характеризувалися спорадичними випадками захворювання.

Хворіли на спонтанні пухлини собаки віком від 4 місяців до 15 років. У структурі онкологічно хворих тварин (рис. 2), частка собак в яких виявлено новоутворення у віці до двох років становила 1,3%, у віці 3 – 4 роки – 5,3 %, 5 – 6 років – 13,9 %, 7 – 8 – 19,5 %, 9 – 10 – 26,8 %, 11 – 12 – 21,9%, 13 – 14 - 10,6 %, старше 15 років - 0,7 %, при цьому середній вік тварин становив 8,4 роки. Незважаючи на встановлення найбільшої частки хворих поміж собак віком від 7 до 12 років (мода піку захворюваності на 9 – 10 роках життя тварин), аналіз вікової динаміки захворюваності показує тенденцію до «омолодження» онкологічних захворювань. Про останнє засвідчує стрімке зростання кількості випадків пухлинної патології серед 3 – 4 та 5 - 6 річних тварин, яке у порівнянні із показником захворюваності собак віком до 2 років зросло у першій віковій групі у 4 рази і, відповідно, у другій - у 2,6 раза. У цей же час, для тварин віком 7 – 8 та 9 – 10 років зростання числа онкологічно хворих в кожній наступній віковій групі, у порівнянні з попередньою, становило в, середньому, 1,4 раза.

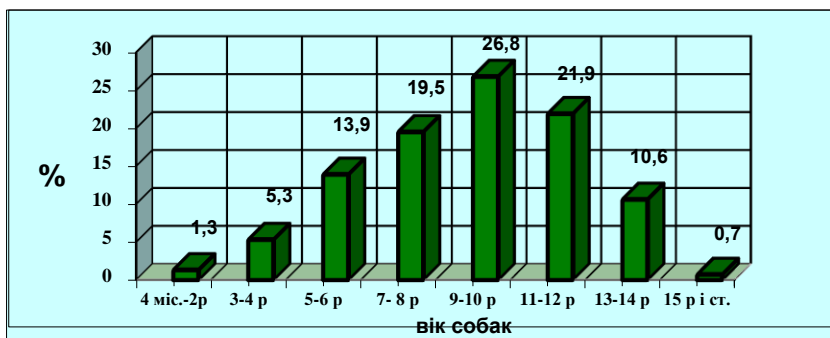


Рис. 2. Динаміка захворюваності собак різних вікових груп

Серед онкологічно хворих 14,24 % собак були метисами і безпородними, а 85,76 % представлені 38 породами. Поміж чистопородних собак найчастіше хворіли: пуделі (8,6 %), спаніелі (8,3 %), німецькі вівчарки і стаффордширські тер'єри (по 6,6 %), боксери і добермани (по 6,3 %), ротвейлери (6 %). Випадки ураження пухлинами тварин інших порід становили від 0,3 % до 3,6 %. Встановлено, що окрім новоутворень молочної залози, внутрішніх органів та зовнішніх статевих органів, які реєструвалися в собак більшості порід, у тварин окремих порід прослідкована певна органна схильність до неопластичних уражень: у пуделів, спаніелів, різеншнауцерів, боксерів, сетерів, ердельтер'єрів, фокстер'єрів, керіблю тер'єрів та шар-пеїв перевагу мали пухлини шкіри та підшкірної клітковини; для боксерів, крім цього, були властиві також ураження органів ротової порожнини, кісток та гемобластози; скотч-тер'єрів - новоутворення органів ротової порожнини; собак великих порід (кавказька вівчарка, алабай, ротвейлер, різеншнауцер) - ураження кісток та суглобів.

Щодо захворюваності собак залежно від статі пси становили 35,8 %, суки - 64,2 %. Вищий рівень захворюваності останніх зумовлений частими випадками новоутворень молочної залози. Водночас, у псів частіше діагностували неоплазії шкіри, пухлини в ділянці голови та внутрішніх органів. Частота ураження пухлинами іншої локалізації в обох статей була майже однаковою.

Поряд із з'ясуванням аспектів поширення та частоти неопластичних захворювань залежно від породи, статі та віку собак, проведено аналіз щодо характеру пухлин. Встановлено, що серед собак, які поступили в клініки з онкологічною патологією, у 61,9 % випадків пухлини були злоякісними і у 38,1% - доброякісними. Детальний аналіз характеру новоутворень (рис. 3) показав, що у структурі онкологічних хвороб перевага перших над другими зумовлена більш частими випадками злоякісного перебігу патології, більше ніж у два рази серед пухлинних уражень молочної залози, зовнішніх статевих та внутрішніх органів, а також 100 % злоякісністю пухлинних уражень кісток і суглобів та неоплазій кровотворної і лімфоїдної тканин. У цей же час, перевага доброякісних новоутворень над злоякісними була встановлена нами лише серед пухлинних уражень голови і шиї, а також новоутворень шкіри. І якщо у першому випадку число захворювань доброякісними пухлинами перевищувало злоякісні в 1,7 рази, то у другому - така перевага була незначною.

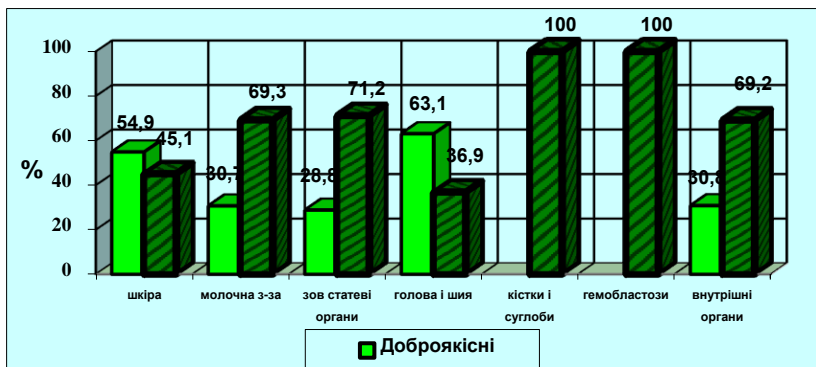


Рис. 3. Структура онкологічних хвороб собак залежно від характеру неоплазії

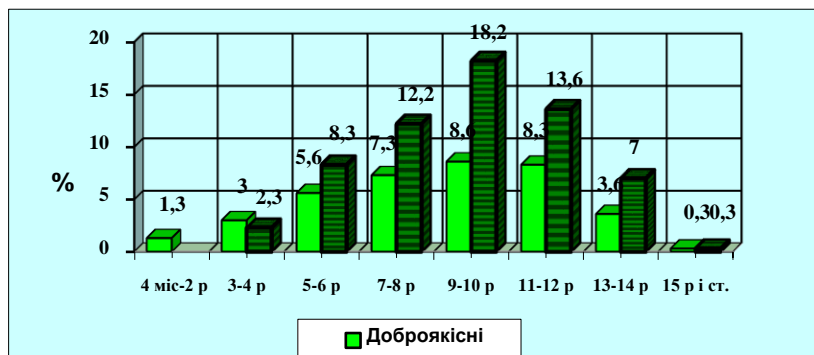


Рис. 4. Динаміка захворювання доброякісними та злоякісними пухлинами собак різних вікових груп

Аналіз динаміки та частоти прояву доброякісних і злоякісних пухлин залежно від віку тварин показав (рис. 4), що у тварин віком до 4 років домінували ураження доброякісного характеру, а у старших вікових групах (5–14 років) перевагу в 1,5–2,1 рази мали злоякісні пухлини.

2. Клініко-морфологічна характеристика новоутворень молочної залози у сук

Аналіз даних моніторингу показав, що неоплазії молочної залози є не лише найбільше поширені у сук, а й відзначаються великою

кількістю нозологічних форм із значною різноманітністю патології, як щодо локалізації, стадії процесу та клінічного прояву хвороби¹⁵. Характерною особливістю патогенезу таких пухлин є потенційна здатність до малігнізації й метастазування.

Багаторічний досвід роботи із онкологічно хворими тваринами засвідчив, що основними клініко-морфологічними показниками, які одночасно є і важливими факторами прогнозу за більшості солідних злоякісних пухлин є їхній розмір, швидкість росту, а також ступінь проростання в навколишні тканини та поширення в організмі у вигляді регіонарних і віддалених метастазів. Однак, для клінічного оцінювання і аналізу вище вказаних показників важливе значення має вивчення динаміки росту пухлин, а саме встановлення темпу розвитку і перебігу патогенетичних змін, починаючи із часу появи первинних симптомів хвороби.

На основі анамнестичних даних встановлено, що у 22,8 % тварин темп розвитку неоплазій МЗ був надзвичайно швидким, оскільки за $52,7 \pm 1,85$ дні пухлини подвоювали свою величину. Тобто за 6–9 тижнів з невеликих вузликів чи ущільнень формувалися пухлини діаметром 5 - 10 см і навіть більше, що є свідченням значної агресивності пухлинного росту. Досить швидким, можна вважати і ріст новоутворень у 37,0 % сук, в яких час подвоєння величини первинної пухлини сягав, в середньому, шість місяців ($172,1 \pm 17,6$ дні). За даними анамнезу в 40,2 % тварин період розвитку новоутворень був не таким швидким і тривав впродовж двох - п'яти років.

Відмічено, що у розвитку пухлин нерідко спостерігалися періоди маніфестації хвороби. Зокрема, у 21,2 % собак характерним було прогресування патології, що збігалось із періодами тички чи несправжньої вагітності, у 44 % з проявами мастопатій та запальним процесом.

Слід відмітити, що пухлинні ураження МЗ тривалий час не спричиняють помітних змін у загальному стані та поведінці собак, через що первинні симптоми хвороби часто лишаються поза увагою власників. Такий перебіг неоплазій і є очевидно поясненням значного

¹⁵ Мисак А.Р. Застосування клінічної класифікації пухлин за системою TNM при спонтанних новоутвореннях у собак. Науковий вісник ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького. Львів, 2010. 12, № 3 (45). Ч. 1. 170–176

відсотку задованих випадків захворювання серед досліджуваних нами тварин на час поступлення у клініку.

Відомо, що зовнішня локалізація пухлин МЗ і вільний доступ для їх обстеження, а також застосування критеріїв Міжнародної клінічної класифікації пухлин за системою TNM^{16,17} дають можливість під час первинного огляду тварин клінічну стадію й анатомічне поширення пухлинного процесу. Так, під час первинного обстеження у 80,3 % собак клінічні ознаки неоплазій не викликали сумніву і у 19,7 % тварин ознаки пухлин візуалізувалися нечітко, оскільки на перший план виступали симптоми, що могли вказувати на запальний характер патології чи на підозру розвитку в МЗ передпухлинного процесу.

За первинного обстеження у 70,6 % досліджуваних собак пухлини класифіковано як поодинокі, а у 30 (29,4 %) як множинні ураження. Відмічено, що ліві та праві МЗ вражалися майже з однаковою частотою, при цьому неоплазії частіше локалізувалися в окремих пакетах однієї з сторін і рідше білатерально. Як показали результати досліджень, новоутворення були виявлені найчастіше в пахвинних (41,07 %) та каудальних черевних (32,73 %), тобто 5 і 4 парах МЗ. Рідше вони локалізувалися в краніальній черевній (3 парі) – 16,65 % та каудальній грудній (2 парі) – 6,54 % і лише у 2,97 % випадків ураженою була краніальна грудна (1 пара) МЗ.

На підставі критеріїв клінічної (TNM) класифікації пухлин, нами проведено уточнення частоти та локалізації непластичних уражень МЗ, також встановлено ряд показників (табл. 1), та встановити клінічну стадію й анатомічне поширення пухлинного процесу.

Таким чином, на момент поступлення у клініку, було виявлено 43,13 % тварини з I стадію розвитку пухлинного процесу, відповідно 24,5 % з II, 28,43 % з III та 3,9 % з IV стадіями розвитку пухлин.

¹⁶ Owen L. N. TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. Geneva: World Health Organization, 1980. 53 p.

¹⁷ Rutteman G, Withrow S, EGM. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, MacEwen E, editors. Small Animal Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders (2001). p. 455–77.

Таблиця 1

Класифікація пухлин МЗ у собак, за системою TNM (n = 102)

Стадія пухлини	T	N	M	Кількість тварин	%
1	T1a(44)	N0(40), N1a(4)	M0	44	43,13
2	T1б,в(1)	N1б	M0	1	0,98
	T1a(1), T1б(4), T1б,в(3)	N1a(6), N1б(2)	M0	8	7,84
	T2a(2), T2б(12), T2б,в(2)	N0(3), N1a(13)	M0	16	15,68
3	T1б,в(1), T2б,в(4)	N1б(4), N2б(1)	M0	5	4,9
	T3a(2), T3б(3), T3б,в(19)	N1a(8), N1б(16)	M0	24	23,52
4	T3б,в(4)	N1б(3), N2б(1)	M1(4)	4	3,9

Примітка: T0 – первинну пухлину не виявлено; T1 – пухлина не більше 3 см; T2 – пухлина величиною 3-5 см; T3 – пухлина більше 5 см в найбільшому вимірі; а – не фіксована, б – фіксована до шкіри, в – фіксована до м'язу;

N0 – метастази в регіональних лімфовузлах не виявлено; N1 – клінічно виявлені ураження регіональних лімфовузлів з однією сторони; N2 – клінічно виявлені ураження регіональних лімфовузлів з двох сторін; а - уражені лімфовузли не фіксовані у навколишній клітковині; б - уражені лімфовузли фіксовані у навколишній клітковині і нерухомі;

M0 – немає ознак віддалених метастазів; M1 – виявлено віддалені метастази; (n) – кількість тварин, у яких встановлено зміни за показниками TNM.

За клінічного дослідження відмічено, що новоутворення МЗ при пальпації, зазвичай, не болючі, вузлуваті, щільно-еластичної, рідше м'якої консистенції, з гладкою або горбистою поверхнею. Встановлено, що невеликі новоутворення (до 3 см у найбільшому вимірі (T1), як правило, розміщувалися в товщі паренхіми і були частіше у вигляді добре відмежованих (рис. 5), рідше слабо контурованих вузлуватих ущільнень. У цей же час більшість пухлин величиною 3 - 5 см (T2,) захоплювали значну частину органу. Із-за локалізації в анатомічних межах залози дані новоутворення виділялися чіткими контурами, створюючи уяву псевдоінкапсульованості (рис. 6). У деяких собак такі пухлини зберігали рухливість щодо навколишніх тканин, інколи навіть маючи і досить

великі розміри (рис. 7). Однак встановлено, що за виявлення у сук новоутворень величиною понад 5 см (T3), в тому числі й пухлин гігантських розмірів, у всіх випадках відмічено їх фіксованість у навколишніх тканинах і, перш за все, зростання пухлини із шкірою. Досить часто такі пухлини супроводжувалися запальним процесом як у самій пухлині, так і в навколишніх тканинах. Нерідко на поверхні таких пухлин виявляли виразки (рис. 8) та нориці, а за обстежень соска ураженої МЗ, зокрема при його пальпації та стисканні можна було спостерігати серозні або кров'яністі виділення.



Рис. 5. Пухлинне ураження каудальної черевної (IV) залози (T1 N0 M0)



Рис. 6. Множинні пухлинні ураження каудальної черевної (IV) та пахвинної (V) залози (T3bN1aM0)



Рис. 7. Гігантська пухлина каудальної черевної (IV) залози. (T3aN1aM0)



Рис. 8. Інфільтрація новоутворення у шкіру і глибше лежачі тканини та утворення виразок і норичь (T3bвN16M0)

На особливу увагу заслуговують неоплазії МЗ, які можна характеризувати як набряково-інфільтративний рак. За таких пухлин, із-за надмірно вираженого набряку і інфільтрації пухлинний вузол не пропальповується, шкіра щільна, болюча, гіперміювана. Для таких пухлин властивий досить швидкий перебіг хвороби у часі та потенційна здатність до малігнізації й метастазування.

Аналіз результатів первинного обстеження показав, що у 48,03 % тварин пухлини переважно щільної консистенції, величиною, в основному, до 5 см (Т1-2а), з гладкою поверхнею, чітко відмежовані та вільно рухались (зміщались) щодо навколишніх тканин. Така клінічна картина експансивного росту притаманна для більшості зрілих пухлин і є ознакою їх доброякісної природи. У цей же час, у 50,98 % собак виявлені новоутворення були різними за величиною (Т1-3), проте однією із спільних ознак цих пухлин було їх зростання з навколишніми тканинами, що є характерним для інфільтративного росту і може засвідчувати про злоякісність пухлин. У даних тварин обмеження рухливості новоутворень була зумовлена їх проростанням, в основному, в шкіру (Т1-3б) і рідше у м'язи (Т1-3в). Шкіра в ділянці пухлинної інвазії витончена, щільна і напружена, зазвичай без волосяного покриву. Нерідко під шкірою візуалізуються судини. Крім цього, у окремих тварин на поверхні пухлин виявлено поодинокі або множинні виразки, вкриті фібринозно-некротичними масами та нориці, із яких виділялися гнійно-кров'яні витіки.

У 40 % собак рухливість новоутворень була обмеженою як за рахунок фіксації до шкіри, так і з причини вrostання їх у глибше лежачі тканини. Зокрема, за локалізації пухлин в грудних (краніальній й каудальній) та краніальній черевній (I, II та III) МЗ характерною була інвазія в грудні м'язи, а за новоутворень каудальної черевної та пахвинної залоз (IV, V), відповідно, в апоневроз й прямі м'язи живота. Як показали спостереження таке поширення властиве для тварин, у яких в ділянці вентральної черевної стінки слабо розвинена жирова клітковина. Нами зауважено також, що наявність жирової тканини товщиною від 1,5 см і більше, є у певній мірі, перепоною для інвазії пухлини у м'язи та апоневрози. А це, до речі, є важливим чинником, що суттєво полегшує роботу хірурга, створюючи можливість застосування радикальних заходів за проведення мастектомії.

Важливим показником, що може свідчити про інвазію новоутворення та вказувати на III стадію пухлинного процесу є ураження регіонарних лімфатичних вузлів, зокрема аксілярних та

поверхневих пахвинних. Як показали результати досліджень, у понад 50 % тварин з I і II стадіями пухлинного процесу жодних змін у лімфатичних вузлах не виявлено. Водночас у 30% сук лімфовузли зі сторони пухлинного ураження були збільшеними (в діаметрі до 2 см), проте не болючі, рухливі, не ущільнені, із гладкою поверхнею. У окремих собак за пальпації лімфатичні вузли були збільшені і ущільнені малорухомими, а температура шкіри над ними підвищеною.

У цей же час, серед тварин з III і IV стадіями пухлинного процесу, ураження лімфовузлів характеризувалися більш суттєвими змінами. Зокрема, за відсутності болючості та підвищеної місцевої температури шкіри, величина лімфатичних вузлів була в межах 2 - 3 см, вони мали щільну консистенцію та горбисту поверхню. За наявності вище вказаних змін у 8 собак лімфатичні вузли все ж таки зберігали рухливість, а у 25 сук пальпація лімфовузлів була досить утрудненою із-за зростання та фіксації їх до навколишніх тканин. Це могло вказувати на генералізацію патологічного процесу в лімфатичні вузли, а у випадках таких двосторонніх уражень - про розвиток віддалених метастазів.

Таким чином, завдяки застосуванню критеріїв (TNM) класифікації, на момент первинного обстеження у 80,3 % собак встановлено чіткі ознаки пухлин.

Водночас, як було вказано вище, у 19,7 % досліджуваних собак ознаки пухлин візуалізувалися нечітко. Зокрема, у більшості таких собак ураження були двосторонніми і, зазвичай, поширеними на декілька або усі пакети, рідше патологічні процеси локалізувалися в окремій молочній залозі. Як показали результати фізикального дослідження анатомічні межі ураженої МЗ різко збільшені. При торканні та пальпації МЗ відмічалася болючість. В паренхімі, яка мала тістувату консистенцію, пропальповувалися ділянки дифузних ущільнень чи тяжі або крупнозернисті гроноподібні кістозні утворення. Останні найчастіше були розсіяними в товщі усєї залози і рідше локалізувалися в окремих її ділянках. За обстежень соска ураженої МЗ у більшості випадків виявляли серозні і інколи кров'янисті виділення.

На підставі аналізу результатів обстеження даних собак нами діагностовано у 19 тварин гіперплазію МЗ і у 6 – мастит. При проведенні диференціації цих патологій відмічено, що клінічний перебіг гіперплазії, як правило, характеризувався прихованими симптомами, а у випадках маститу - підвищенням не тільки місцевої,

а й загальної температури тіла. Однак, заключний вердикт диференційного діагнозу для цих тварин ґрунтувався на результатах ультразвукового обстеження, відповідно до встановлення в МЗ змін, характерних для даних патологічних процесів.

Таким чином, згідно з аналізом вищеописаного клінічного матеріалу, підтверджуються численні повідомлення літератури про явну причетність дистрофічних та запальних патологій до розвитку і прогресування неоплазій МЗ. Адже ряд дослідників^{18, 19}, вважають гіперплазію та дисплазію (фіброзно-кістозну хворобу) передраковими процесами, які обов'язково призводять до злякисного новоутворення. Водночас запальні процеси доволі часто супроводжують розвиток неоплазій, генеруючи при цьому умови для їх прогресування. Нерідко, як засвідчили наші дослідження, вищезказані патології МЗ проявляються сукупно, створюючи певні труднощі у встановленні діагнозу. За таких умов стандартна процедура обстеження онкохворих тварин потребує застосування додаткових інструментальних та лабораторних методів досліджень з метою отримання більш повної інформації як щодо загального стану організму, так і щодо встановлення стадії захворювання та перебігу хвороби у кожному конкретному випадку.

3. Рентгенологічне та сонографічне дослідження неоплазій молочної залози

Аналіз результатів фізикального обстеження засвідчив, що у окремих сук із неоплазіями із-за значної різноманітності та певних особливостей прояву патологій МЗ встановлення діагнозу і його диференціація нерідко є вкрай складною процедурою. У таких випадках для отримання більш повної й об'єктивної інформації щодо з'ясування характеру патологічного процесу та нозологічної верифікації хвороби є потреба у застосуванні низки лабораторних та інструментальних методів обстеження. Серед останніх заслуговують на увагу рентгенологічний та ультрасонографічний методи, які у

¹⁸ Потоцький М.К., Шестяєва Н.І. Фіброзно-кістозна хвороба молочної залози собак. Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. 2004. Т. 6, № 3. Ч. 2. С. 79–85.

¹⁹ Шестяєва Н. І. Значення дисплазії у виникненні злякисних пухлин молочних залоз собак. Науковий Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету. 2011. 2. С. 92–93.

гуманній медицині входять у схему скринінгових досліджень за диференціації раку МЗ.

Рентгенографію ділянки пухлинного ураження, грудної клітки та черевної порожнини, а за потреби й інших частин тіла тварин проводили за використання рентгенапаратів "Philips-20" та "ZooMax LC", у двох стандартних взаємно перпендикулярних проекціях (прямій і боковій), відповідно до індивідуальних параметрів для кожної тварини та залежно від маси її тіла.

Аналіз даних рентгенологічного дослідження тварин із першою стадією пухлин, а також з підозрою на мастопатію та запальний процес МЗ засвідчив низьку інформативність даного методу з причини недостатньо чіткої або сумнівної візуалізації на рентгенограмах ознак, що могли вказувати на неопластичну патологію. Водночас, у досліджуваних сук, у яких згідно клінічних TNM критеріїв було класифіковано II, III та IV стадію розвитку пухлин, на підставі отриманих рентгенограм нам вдалося ідентифікувати солідні неоплазії: їх розмір, форму, а також зв'язок із навколишніми тканинами. При цьому в трьох собак, уже на етапі первинного обстеження, констатовано віддалені метастази первинного новоутворення в грудну, а в одній - одночасно у грудну і червну порожнини.²⁰

Згідно результатів таких досліджень встановлено, що незалежно від використання традиційних чи цифрових рентгенівських апаратів виявити на рентгенограмах початкові фокуси метастазів (величиною до 0,5 см), практично, не вдається. І лише при досягненні ними більших розмірів, як представлено на рис. 9 та 10, у легенях чітко візуалізуються округлі або овальні, зазвичай, множинні і рідко поодинокі вогнища.

На підставі рентгенологічних обстежень, що проводилися із певними проміжками часу нами встановлено, що розвиток метастазів, у більшості випадків, є процесом надзвичайно агресивним. Адже, як засвідчили спостереження, жодна із досліджуваних тварин з моменту виявлення у неї метастазів та за відсутності лікування не пережила 60 діб - $40 \pm 6,39$ (28-56). Про інвазивність і численність осередків метастазування пухлин МЗ у

²⁰ Mysak A., Kielbowicz Z., Khomyn N., Pritsak V., Gutty B. Graphically x-ray and ultrasound diagnostics for monitoring neoplasia of the mammary gland in bitches. Ukrainian Journal of Ecology 2018, 8 (1). 386-393. https://ojs.mdpu.org.ua/index.php/biol/article/view/_226.

легеневій тканині, а також можливу сумісність таких уражень із життям тварини можна судити із патологоанатомічної картини, представлені на рисунках 11 і 12.

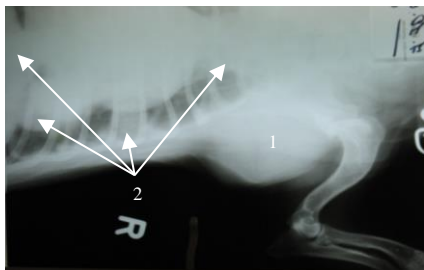


Рис. 9. Рентгенограма МЗ та грудної порожнини. Т36в N16 M1)

1 – пухлина краніальної грудної МЗ з інвазією в регіонарний лімфатичний вузол; 2 – множинні метастази в грудній порожнині



Рис. 10. Метастази пухлини в органи грудної порожнини (міліарна форма метастазу)



Рис. 11. Множинні метастази злоякісної пухлини у грудній порожнині (зображення цифрової рентгенограми)



Рис. 12. Множинні метастази злоякісної пухлини у легені (посмертний макропрепарат легень)

За аналізу зображень рентгенограм нами було виділено три типи росту злоякісних пухлин і відповідно до цього встановлено найбільш типові ознаки, що характеризують обмежено вузловий,

інфільтративно вузловий та дифузно інфільтративний типи рентгенологічної візуалізації таких новоутворень.

Як показали результати детального вивчення рентгенограм, для обмежено вузлового раку МЗ властива рентгенологічна тінь округлої, овальної або неправильної форми з нерівними контурами. При цьому структура тіні пухлинного вузла, зазвичай, гомогенна, рідше неоднорідна, розміщена в товщі паренхіми і не виходить за межі залози. У випадках інфільтративно вузлових ракових пухлин найчастіше візуалізувалися тіні без чітких контурів із променями, що пронизували як саму залозу, так і навколишні тканини. За таких пухлин структурні зміни тканин МЗ навкруги вузла є найбільш вираженими й завжди відмічаються на рентгенограмах. При дифузно інфільтративному типі росту пухлин рентгенологічна тінь пухлин ущільнена негомогенна і охоплює усю залозу. Через потовщення шкіри, а також набряк та розшарування підшкірної клітковини встановити чітку межу новоутворення неможливо. При цьому на рентгенологічних зображеннях такі пухлини виглядали за об'ємом значно меншими від їх фактичних розмірів, встановлених за фізикального обстеження.

Таким чином, проведені рентгенологічні дослідження переконливо засвідчили свою інформаційну цінність як при встановленні діагнозу, так при здійсненні рентгенологічного контролю за вивчення динаміки виявлених змін.

При обстеженні дослідних собак поряд з рентгенографією нами застосовано і ультрасонографічне дослідження. Такий неінвазивний метод діагностики дозволяв проводити багаторазові обстеження, не спричиняючи додаткового променевого навантаження на організм тварин, та оцінювати динаміку неопластичних змін на тканинному рівні в режимі реального часу. Ультразвукове дослідження молочної залози та органів черевної порожнини виконували ультразвуковими приладами „Аloka-900” та “ESAOTE MyLab 40” за використання мультичастотного лінійного та конвексного датчиків у В-режимі при частоті 5,0 – 7,5 та 15 МГц на різних глибинах. Під контролем сонографії проводили також пункційну біопсію з метою відбору матеріалу для цитологічного дослідження.

За результатами ультразвукових обстежень МЗ у сук та їх аналізу, нами виділено ряд ехографічних критеріїв, які дозволяли візуалізувати структуру тканин як у нормі (в тому числі й за морфофункціональної перебудови залежно від фізіологічного стану), так і встановити ряд параметрів сонографічної ехогенності тканин

МЗ за патології, особливо за ідентифікації та диференціації дистрофічних, запальних, кістозних та пухлинних утворень тощо. (рис. 13 – 20)

Безперечно, що ефективність УЗ діагностики хвороб МЗ ґрунтується на знанні зображення тканин у нормі, тому вивчення сонографічної картини було проведено передусім під час дослідження сук зі здоровою МЗ, причому за різних фізіологічних станів. У результаті таких обстежень встановлено, що зазвичай ехозображення тканин МЗ відображали картину, типову для залозистого органа. На фоні паренхіми дрібні альвеоли були виражені як ехонегативні тіні, що надавали зображенню вигляду зернистості. Щодо судин – вони були округлої форми з ехонегативним вмістом та тонкою ехопозитивною оболонкою. Молочні протоки представлені у вигляді анехогенних структур. Сполучнотканинні елементи мали зображення невеликих світлих тяжів.

В цілому встановлено, що, залежно від віку і репродуктивного статусу тварин виявлена картина морфофункціональних змін стосувалася лише параметрів співвідношення залозистої, жирової та сполучної тканин у структурі залози. Зокрема, досліджуючи МЗ у сук у другій половині вагітності, зауважено, що під кінець вагітності об'єм МЗ зростає, переважно, за рахунок залозистого компоненту, через що майже все ехографічне зображення (рис. 13.) зайняте паренхімою, міждолькова сполучна тканина візуалізувалася ледве помітними тонкими гіперехогенними тяжами, шкіра – тонкою гіперехогенною смужкою, молочні протоки - у вигляді трубочастих анехогенних структур.

Під час обстежень МЗ у сук віком старше 4 років нерідко трапляються ехографічні прояви дифузного фіброаденоматозу (фіброзно-кістозної мастопатії) різного ступеня вираженості. На підставі сонографічних зображень та інтерпретації виявлених структурних порушень залозистого, жирового та сполучнотканинного компонентів виділили наступні прояви фіброаденоматозу:

- фіброаденоматоз з переважанням залозистого компоненту – проявлявся наявністю у паренхімі множинних гіпоехогенних структур за рахунок розширення протоків та слабо вираженими ознаками жирової інволюції;

- фіброаденоматоз з переважанням фіброзного компоненту – для даної форми патології характерним було відносне збільшення

товщини та значне підвищення ехогенності паренхіми молочної залози;

– фіброаденоматоз з переважанням кістозного компоненту – характеризувався виявленням округлих анехогенних утворень з ознаками кіст на тлі зміненої структури паренхіми.

Однак, як показав аналіз результатів численних сонографічних обстежень, встановлення ознак лише однієї із вищеперечислених форм фіброаденоматозу було явищем рідкісним. Зазвичай, у досліджуваних тварин ми встановлювали змішану форму, при якій візуалізувалися одночасно всі вищеперераховані ознаки. Хоча можна зауважити, що все ж таки перевагу при цьому мали більш часті випадки виявлення фіброзно-кістозних змін (рис. 14).

Зокрема, УЗ семіотика простих кіст характеризувалася виявленням анехогенних округлих утворень із тонкими стінками та наявністю дистального підсилення ехосигналів і симетричних бокових акустичних тіней. Прості кісти, у більшості випадків, були множинні і мали різні розміри (від 3 мм до 5 см).

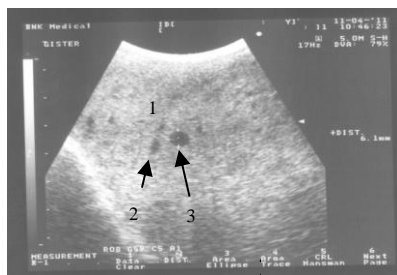


Рис. 13. Ехозображення паренхіми МЗ у суки на 57-й день вагітності.

(1 – паренхіма; 2 – вивідні протоки; 3 – судина)



Рис. 14. Ехограма фіброзно-кістозної форми фіброаденоматозу МЗ.

**1 – порожнини кіст із анехогенним вмістом;
2 - дистальне підсилення акустичної тіні**

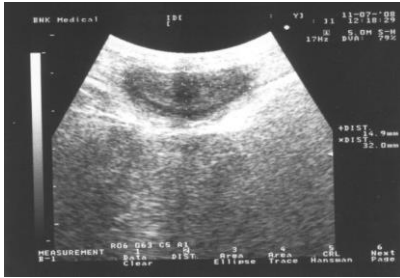


Рис. 15. Ехограма МЗ суки при гострому лактогенному маститі

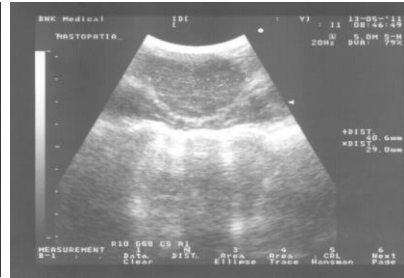


Рис. 16. Ехографічне зображення фіброаденоми МЗ



Рис. 17. Ехографічне зображення абсцесу МЗ

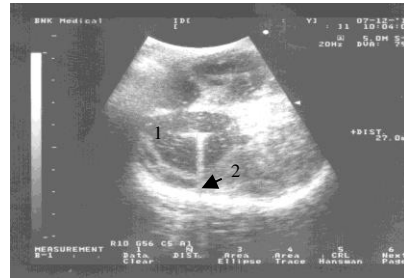


Рис. 18. Пункція абсцесу МЗ під контролем УЗД. 1- порожнина абсцесу; 2 - біопсійна голка



Рис. 19. Ехограма злякисної пухлини із інфільтруючим типом росту



Рис. 20. Ехограма злякисної пухлини із експансивним типом росту

У окремих сук старше 6 років, нерідко в паренхімі МЗ візуалізуються фіброматозні вузли різної величини, що характерно для локалізованої форми мастопатії (фіброаденоматозу). Як показали спостереження початковим проявом такої патології, зазвичай, є дифузна форма фіброаденоматозу, яка в більшості випадків, через часті ускладнення запальним процесом завершується утворенням локалізованих вузлів та наступною їх малігнізацією.

Слід зазначити, що для диференційної діагностики, особливо за сукупного прояву в МЗ дистрофічного і запального процесів, результати УЗД є вкрай важливими. Так, за гострого післяродового (лактогенного) маститу, що нерідко трапляється у сук в період вигодовування цуценят, за УЗ обстеження МЗ (рис. 15) характерним є потовщення шкіри, підвищення ехогенності підшкірної клітковини, зниження контрасту між підшкірною клітковиною та паренхімою, іноді – зниження ехогенності паренхіми, наявність акустичних тіней в паренхімі, розширення протоків, поява в них гнійного вмісту.

Нерідко на тлі маститу чи некрозу пухлини в паренхімі залози формуються абсцеси. Останні при УЗ-обстеженні (рис. 17) візуалізуються як чітко окреслені, округлої форми утворення. Від кіст такі утворення відрізняються більш вираженою неоднорідністю ехоструктури, нерівними контурами, гіпоехогенним вмістом та гіперехогенними дрібними включеннями. При цьому наявні бокові акустичні тіні та феномен дистального підсилення ехосигналу. В зрілих абсцесах на стінках капсули виявляються відкладання вмісту та перегородки (рухомі сигнали). У випадках наявності нориць, останні мають вигляд гіпоехогенних ходів з нерівними гіперехогенними краями. Принагідно заважити, що сонографію було застосовано не лише для визначення локалізації абсцесу, виявлення норицевих ходів чи спостереження за розвитком процесу в динаміці, а й для проведення аспірації вмісту під контролем УЗД (рис. 18) з метою диференційної діагностики при підозрі кістозних уражень, відбору матеріалу для цитологічних досліджень, а також з лікувальною метою при потребі прицільного введення лікарських речовин.

Оцінювання ехографічних зображень неоплазій МЗ у досліджуваних тварин та їх аналіз показали, що по відношенню до навколишніх тканин ріст новоутворень може бути експансивним або інфільтруючим. І якщо перший є більш типовою ознакою для доброякісних пухлин (рис. 16), то за злоякісних виявляються обидва типи росту. Зокрема, інтерпретація ехографічних зображень,

представлених на рисунках 19 і 20, дає підставу стверджувати, що встановлена картина структурного атипізму паренхіми МЗ і навколишніх тканин у даних випадках є свідченням злоякісної природи цих неоплазій.

Найбільш характерними ознаками ехограм при пухлині із інфільтруючим типом росту можна відмітити потовщення шкірних покривів на фоні поверхневих запальних змін, розширення лімфатичних судин; новоутворення пониженої ехогенності, із нечіткими контурами і неоднорідною ехоструктурою, має значну інтранодулярну васкуляризацію, вогнища кальцифікації; через некротичний розпад пухлини спостерігається феномен дистального підсилення та акустичних тіней. За пухлини із експансивним типом росту на фоні потовщення шкірного покриву та зміненої підшкірної клітковини візуалізується великий вузол з чіткими рівними контурами, інтенсивною васкуляризацією, вираженою акустичною тінню.

Отже, при узагальненні результатів сонографічних досліджень відмічено, що найбільш типовими ехографічними ознаками за неоплазій злоякісної природи є: наявність структурних змін в навколишніх тканинах; неправильна форма новоутворення; нерівні та нечіткі контури; загальний гіпоехогенний фон пухлини; неоднорідна внутрішня ехоструктура; наявність інтранодулярної васкуляризації в ділянці новоутворення; відсутність або послаблення акустичних ефектів, дистальне послаблення ехосигналу (наявність дистальної акустичної тіні характерна у випадках некрозу пухлин).

Як показав аналіз вище вказаних ехографічних критеріїв, останні мають надзвичайно важливе значення для встановлення природи неоплазій, однак вони не можуть повною мірою відобразити поширення первинної пухлини у навколишні тканини чи в організмі в цілому. Тому, щоб засвідчити наявність регіонарних чи віддалених метастазів, необхідно враховувати результати ультрасонографічних досліджень регіонарних лімфатичних вузлів та органів черевної порожнини.

Підсумовуючи результати застосування методів променевої діагностики встановлено, що за розпізнавання патологій МЗ рентенографічні дослідження показали достатньо об'єктивну інформацію щодо з'ясування характеру патологічного процесу в 50,4 % тварин, у 33 % випадків отримані дані потребували певних доповнень, а у 16,53% тварини рентенологічні обстеження були малоінформативними. У цей же час, структурні зміни паренхіми МЗ

та навколишніх тканин, встановлені за сонографічного дослідження, стали підставою для диференціації патологій МЗ у 95,27 %, тварин, що, відповідно, може свідчити про високу діагностичну ефективність даного методу. Отримані дані дозволили нам внести корективи при характеристиці і класифікації пухлин за системою TNM (табл. 1) та провести уточнення їх клінічної стадії. Це безперечно стало ключовим моментом подальшої тактики щодо проведення необхідного об'єму лікувальних заходів та передбаченні перебігу онкологічної патології.

За результатами рентгенологічного і ультразвукового досліджень та оцінкою їхньої інформаційної значимості за розпізнавання патологій МЗ з'ясовано, що обидва методи мають скринінгове значення за диференціації раку МЗ. однак у схемі досліджень онкологічнохворих тварин дані методи не можна підмінити один одним, оскільки для встановлення остаточного висновку важливим є комплексне трактування отриманих даних, тобто їх співставлення або взаємодоповнююча інтерпретація.

4. Цитологічна та гістологічна характеристика пухлин

Обстеження собак, які поступали у клініки з приводу онкологічного захворювання, передбачало не тільки фізикальну оцінку клінічних симптомів та соно- і рентгенографічну візуалізацію патологічних процесів, а й проведення верифікації неоплазій та їх детальний патоморфологічний аналіз^{21,22}. Адже, остаточно встановленою вважається злоякісна пухлина, яка підтверджена цитологічним чи гістологічним методом дослідження, а сформульований патоморфологічний діагноз відображає гістологічний тип новоутворення та ступінь його злоякісності. Тому за розпізнавання неоплазій такі дослідження є невід'ємною ланкою заключного етапу діагностичного процесу. І як показує клінічна онкологічна практика, не володіючи даними мікроскопічного (цитологічного і гістологічного) дослідження, неможливо встановити точний діагноз на пухлину, призначити адекватне

²¹ Мисак А. Р. Патоморфологічна характеристика неоплазій молочної залози у сук. Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Львів, 2012. 14, № 3 (53). Ч. 1. С. 182–190.

²² Mysak, A., Khomyn, N., Pritsak, V., Tsisinska, S., Lenyo, Y., Nazaruk, N., Ivashkiv, B., Gutyj, B. (2021). Clinical and pathomorphological characteristics of spontaneous neoplasia of the dairy gland in dogs. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11 (3), 130-134. doi: 10.15421/2021_153

лікування, визначити об'єм і ступінь радикальності операції та передбачити перебіг і прогноз хвороби.

Для уточнення діагнозу на етапі доопераційного обстеження собак нами досить широко застосовувався цитологічний метод²³. Зважаючи на переваги даного методу (технічну простоту, а при потребі, можливість повторення дослідження, а також швидке отримання результату та незначні матеріальні затрати) цитологічному дослідженню піддано 214 проб патматеріалу від 127 собак із пухлинами, пухлиноподібними утвореннями чи ущільненням МЗ. Матеріалом для цитології слугували виділення з соска ураженої МЗ (56 проб), мазки-відбитки з поверхні пухлин (22 проби), плевральний ексудат (5 проб) та пунктати пухлин (131 проба). В окремих випадках поряд із дослідженням залози одночасно проводили пункцію регіонарного лімфатичного вузла. Пункційну біопсію проводили під контролем сонографії, що забезпечувало точне влучення голки в пухлину та отримання матеріалу із різних її ділянок.

Незалежно від способу отримання матеріалу цитологічна діагностика захворювань МЗ базувалася на вивченні фонових та структурних ознак, що відображали взаєморозташування між клітинами, стан самих клітин і їх компонентів, а також зміни їх по відношенню до аналогів клітин органу в нормі. Зокрема у цитограмах основна увага зосереджувалася на розміри клітин і ядер, їх розміщення, кількість ядерця, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, структуру хроматину, кількість і характер мітозів тощо. Дані морфологічні показники дозволили не тільки встановити доброякісний або злоякісний характер процесу, але й оцінити ступінь диференціації клітин.

В цілому слід зазначити, що діагностична цінність цитологічних досліджень, як методу експрес-діагностики новоутворень МЗ, а особливо на ранніх стадіях розвитку захворювання, є досить високою. І як показують дані візуалізованого нами цитологічного матеріалу та їх аналіз, діагностична ефективність даного методу становить 96,07 %. При цьому можна зауважити, що найбільш інформативними є результати мікроскопії пункційного матеріалу, а саме дослідження біопсійних аспіратів та центрифугатів

²³ Мисак А.Р., Ховайло В.А., Ховайло Е.В. Использование цитологического метода исследований для диагностики неоплазий молочной железы у сук Ученые записки ВГАВМ. Том 48. Вып. 2. Ч. 2. Витебск, 2012. С. 121 – 125.

плеврального ексудату. Так, діагностичну ефективність досліджень плеврального ексудату можна було вважати 100 %. Адже, у чотирьох із п'яти досліджуваних собак виявлено ракові клітини, що свідчило про метастазування первинної пухлини в органи грудної порожнини. Водночас, на підставі такого дослідження, розвиток метастазів було виключено в однієї тварин. В останньої, за наявності в мазках клітинних елементів, характерних для запального процесу і при відсутності атипичних клітин, підтверджено ексудативний плеврит. І якщо вище вказані дослідження плеврального ексудату вказували, в основному, на наявність чи відсутність метастазів, то цитологічні дослідження біопсійного матеріалу, отриманого під контролем сонографії, дозволило у 98,5% випадків ідентифікувати характер морфологічних змін та провести диференціацію патологічних процесів у МЗ.

Дещо нижчу діагностичну ефективність відмічено за досліджень мазків-відбитків з поверхні пухлин та виділень з соска. За мікроскопії цих цитологічних препаратів морфологічні зміни, що вказували на патологію МЗ, було ідентифіковано у 86,3 % і, відповідно, у 66,1 % проб досліджуваного матеріалу. Низька діагностична ефективність за дослідження виділень із соска, а зокрема щодо виявлення у них ракових клітин, могла бути пов'язаною із певним місцерозташуванням пухлинних гнізд, відсутністю їх контакту із протоками залози і, відповідно, відсутністю атипичних клітин в її секреті. У цей же час, отримані нами дані свідчать, що дослідження секрету є досить інформативними у диференційній діагностиці мастопатії та запальних процесів.

Згідно результатів досліджень (табл. 2), у матеріалі від 86 (67,7 %) тварин, на підставі виявленого поліморфізму клітин, нами було ідентифіковано злоякісні пухлини. В тому числі відмічено також, що у 9 (10,46 %) сук перебіг хвороби проходив на фоні мастопатії, а у 14 (16,27 %) - пухлинний процес супроводжувався цитологічними ознаками запалення. В цей же час, у 2 тварин підтвердження діагнозу на злоякісну пухлину було піддано певному сумніву. Оскільки, у цитологічному матеріалі виявлено жирові клітини, а також дещо змінений епітелій, ступінь вираженості якого, по відношенню до нормальних клітин органа, не дозволяв трактувати їх злоякісність. Доброякісний характер захворювання МЗ цитологічно підтверджено у 36 (28,34 %) тварин. А саме, у цитограмах від 14 (11,02 %) сук виявлено ознаки доброякісної пухлини, у 19 (14,96%) встановлено фіброзно-кістозну мастопатію і, відповідно, у 3 (2,36 %)

тварин - запальний процес МЗ. При цьому можна було відмітити, що цитологічна верифікація діагнозу в 3 інших сук мала певні труднощі, оскільки у цих тварин гострий перебіг маститу супроводжувався процесами кістоутворення.

Таблиця 2

Діагностична ефективність цитологічного методу досліджень за неопластичних уражень молочної залози у сук ($n = 127$)

Характер патології молочної залози	Результати цитологічних досліджень			
	ті, що підтверджують діагноз		сумнівні	
	к-ть тварин	%	к-ть тварин	%
доброякісні пухлини, в т.ч. ускладнені: – мастопатією – запаленням	14	11,02	-	-
фіброзно-кістозна мастопатія	19	14,96	-	-
запальний процес	3	2,36	3	2,36
злоякісні пухлини, в т.ч. ускладнені: – мастопатією – запаленням	86	67,71	2	1,57
Всього	122	96,07	5	3,93

Згідно правил міжнародної TNM класифікації пухлин заключне підтвердження онкологічного діагнозу, в обов'язковому порядку, має ґрунтуватися на детальній морфологічній характеристиці структури пухлини в усіх її аспектах і одним із них є уточнення гістологічної форми раку. Тому, в процесі виконання роботи кожна досліджувана пухлина була оцінена нами за критеріями двох класифікацій: клінічної, що базувалася на даних клінічного й інших методів дослідження, що проводилися до лікування та патогістологічної (pTNM), постхірургічної, в основу якої лягли дані отримані в процесі

операції та результати гістологічного дослідження видаленої пухлини.

Післяопераційна патоморфологічна верифікація неоплазій проводилася відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин МЗ у собак і кішок (ВООЗ, 1999)²⁴. Згідно положень останньої пухлини ідентифіковано за тканинним походженням та гістологічним типом. Узагальнені результати гістологічних досліджень пухлинного матеріалу, представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

**Патоморфологічна характеристика
неоплазій молочної залози (n = 127)**

Походження	Шифр пухлин	Гістологічний тип пухлини	Кількість випадків, %	
Епітеліальні пухлини	1.1.	неінфільтративна (in situ) карцинома,	18	14,17
	1.2.	складна карцинома,	26	20,47
	1.3.	проста карцинома, в т.ч.:	27	21,26
	1.3.1.	тубулярна (тубулопапілярна)	16	
	1.3.2.	солідна	9	
	1.3.3.	анапластична	2	
	1.4.	карцинома спеціальних типів	3	2,36
Мезенхімальні пухлини	1.5	саркома, в т.ч.:	10	7,87
	1.5.1	фібросаркома	8	
	1.5.2	хондросаркома	2	
Змішані	1.6	карциносаркома	4	3,15
Разом			88	69,3
Доброякісні пухлини	2.1.	проста аденома	4	3,15
	2.2.	фіброаденома	10	7,87
	4.	дисплазія	25	19,7
Разом			39	30,7
Всього			127	100

Примітка: шифр пухлини згідно гістологічної класифікації ВООЗ (1999).

²⁴ Histological classification of mammary tumors of the dog and cat (2nd series) / Eds. Misdorp W., Else R., Hellmen E., Lipscomb T. Armed Forces Inst. Pathol. in cooperation with Amer. Registry of Pathol. and World Health Organization Collaborating Center for World Reference on Compar. Oncol. Washington DC, 1999. - 58 p.

Згідно результатів патоморфологічних досліджень неоплазії злоякісної природи встановлено у 69,3% тварин, доброякісні пухлини у 11,02 % і у 19,7 % випадках - діагностовано дисплазію. Встановлено також, що у 84,1% епізодах пухлини МЗ були епітеліального і, відповідно, у 15,9% іншого походження. Згідно гістологічної структури новоутворення розподілилися так: доброякісні пухлини - 11,02 %, неінфільтративна карцинома *in situ* – 14,17 % пухлин, складна карцинома – 20,47 %, проста карцинома - 21,26 %, карцинома спеціальних типів 2,36 %, саркома – 7,87 %, карциносаркома - 3,15 %.

Цікавим виявився результат порівняльного аналізу клінічних стадій та гістологічних типів спонтанних пухлин МЗ сук (табл. 4). Так, порівнюючи дані доопераційної клінічної класифікації пухлин та, відповідно, результати гістологічного дослідження ексцизійного матеріалу з'ясували, що поміж пухлин I стадії (величина $6,5 \pm 0,29 \text{ см}^2$) у 22,7 % випадках верифіковано доброякісні і у 77,3 % злоякісні. Гістологічний тип останніх представлений, в основному, неінфільтративною карциномою *in situ* та карциномами, що мали невисокий ступінь злоякісного росту. Серед неоплазій II ступеня (величина $12,8 \pm 1,22 \text{ см}^2$) доброякісні пухлини становили 12 % і, відповідно, злоякісні – 88 %. За гістологічним типом такі новоутворення досить різнопланові, оскільки окрім пухлин епітеліального походження, більшість яких становили складні та в меншій кількості прості карциноми, у двох випадках ідентифіковано саркому і, відповідно, карциносаркому. Згідно з результатами гістологічного дослідження пухлин, які мали III стадію (величина $72,5 \pm 10,07 \text{ см}^2$), у 96,6 % епізодах було встановлено їх злоякісний характер. Гістологічний тип таких пухлин найчастіше був представлений простою і рідше складною карциномами з високим та середнім ступенем злоякісності, карциномою спеціальних типів (плоско клітинний і криброзний рак), а також саркомою та карциносаркомою.

Патоморфологічні дослідження новоутворень від тварин з IV стадією були проведені в одному випадку прижиттєво, на матеріалі, отриманому на пізній (термінальний) стадії перебігу хвороби, і в трьох випадках уже після загибелі тварин. За результатами гістологічного дослідження в першому випадку верифіковано карциносаркому, а серед загинутих у двох тварин – фібро- та хондросаркоми, і в однієї – анапластичну карциному.

Таблиця 4

Порівняльний аналіз клінічних стадій та гістологічних типів спонтанних пухлин МЗ сук ($n = 102$)

Гістологічний тип	к-ть собак	Клінічна стадія пухлин (за класифікацією TNM)			
		I	II	III	IV
неінфільтративна карцинома in situ	18	16	2	-	-
складна карцинома, в т.ч. – низькодиференційована	26	8	12	6	-
– помірnodиференційована	2	-	-	2	-
– високodиференційована	21	5	12	4	-
	3	3	-	-	-
проста карцинома, в т.ч.-низькодиференційована	27	10	6	10	1
– помірnodиференційована	7	-	1	5	1
– високodиференційована	16	7	5	4	-
	4	3	-	1	-
карцинома спеціальних типів	3	-	-	3	-
саркома (фібросаркома, хондросаркома)	10	-	1	7	2
карциносаркома	4	-	1	2	1
фіброаденома	10	7	2	1	
проста аденома	4	3	1		
Всього	102	44	25	29	4

Аналіз результатів, узагальнених в таблиці 4, дозволив нам з'ясувати певні особливості щодо перебігу онкологічного захворювання та його прогнозу. Зокрема встановлено, що величина (розмір) пухлини та ступінь її злоякісності є у певній мірі взаємопов'язаними. А саме. прослідковується тенденція, при якій поряд із зростанням показника T, який за клінічної класифікації пухлини відображає її розмір, зростає і кількість випадків верифікації новоутворень, що мають злоякісний характер. Так, серед досліджуваних пухлин найбільшими за розмірами були саркоми ($110,7 \pm 13,99 \text{ см}^2$), які за своєю величиною значно перевищували розміри усіх новоутворень I і II стадій ($p < 0,001$), а також і пухлин III стадії ($p < 0,1$).

Таким чином, визначення розміру новоутворень, поряд із з'ясуванням швидкості росту (часу подвоєння маси пухлини) та глибини проростання опуху в навколишні тканини, можна вважати одним із клінічних показників, що має прогностичне значення на етапі первинного обстеження тварин-пухлиноносіїв.

Встановлено, що діагностична специфічність цитологічного методу (ймовірність співпадіння результатів цитологічного і гістологічного дослідження у випадках пухлин МЗ) становила 98,5 %. Це свідчить, що застосування даного методу на етапі доопераційного дослідження неоплазій МЗ дозволяє встановити характер патологічного процесу та обрати тактику щодо проведення подальших діагностичних та терапевтичних процедур. У цей же час дані післяопераційного гістологічного дослідження показали, що пухлини МЗ у собак є вельми різноманітними за гістологічним типом та ступенем злоякісності, отож лікування тварин за одним шаблоном може бути приреченим на невдачу. Тому в кожному конкретному випадку пухлинної патології терапевтичні заходи мають ґрунтуватися на індивідуальних показаннях, враховувати клінічну форму захворювання, локалізацію пухлини, її стадію, гістологічний тип тощо. Безперечно, вирішальне значення при цьому має бути відведеним патогістологічному діагнозу, який окрім гістологічного типу пухлини повинен висвітлювати, які клітини є джерелом пухлинного росту, локалізацію первинного ураження (протоки чи часточки), а також метастатичні властивості досліджуваних новоутворень та їх здатність до генералізації.

Важливо відмітити, що дані патоморфологічних досліджень є вкрай важливою інформацією не лише для призначення адекватного лікування, а й для прогнозу онкологічної хвороби та віддалених результатів лікування, а також подальшого життя і здоров'я тварин.

5. Морфологічні та біохімічні показники крові онкологічн хворих собак

За вивчення патогенезу неоплазій МЗ у сук увагу зосереджено на дослідженні показників функціонального стану життєво важливих органів і систем організму собак, адже зміни показників гемостазу як відомо можуть свідчити про глибину патологічного процесу та

перебіг захворювання^{25,26,27}. При цьому провідна роль покладалася на визначення показників еритро- і лейкоцитопоезу. Загальноклінічний аналіз крові включав визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, величини гематокриту, вмісту гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів. На основі отриманих даних розраховували середній об'єм еритроцита та вміст гемоглобіну в одному еритроциті, виводили лейкограму. Дослідженню піддавалися також біохімічні показники: загальний білок, альбуміни, індикаторні для печінки ферменти (АлАТ, АсАТ) та білірубін. Окрім того, визначали вміст сечовини, яка є індикатором як функції печінки, так і нирок, та креатиніну. Дослідження в сироватці крові вмісту загального кальцію та неорганічного фосфору проводили з метою виявлення розладів мінерального обміну.

За результатами досліджень у тварин із доброякісними неоплазіями суттєвих змін гематологічних показників не встановлено, за виключенням збільшення в лейкограмі відсотка моноцитів в 2,1 рази ($p < 0,01$), активності АсАТ в 1,9 рази ($p < 0,05$) і АлАТ в 2,6 рази ($p < 0,05$) та зменшення в 1,2 рази ($p < 0,05$) концентрації альбуміну, порівняно з клінічно здоровими тваринами. Водночас у собак із злоякісними пухлинами МЗ кількість еритроцитів склала $5,4 \pm 0,18$ Т/л., у 69,4 % сук реєстрували олігохромемію. У 25 % хворих собак олігоцитемія супроводжувалася олігохромемією. Вміст гемоглобіну в одному еритроциті був нижчим – $20,9 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,01$) за показник здорових тварин – $23,2 \pm 0,43$ г/л. У 38,9 % сук з неоплазіями встановлена гіпохромна анемія, у решти – нормохромна. Показник гематокриту ($40,7 \pm 1,55$ %) був нижчим ($p < 0,05$), ніж у контролі ($45,0 \pm 1,55$ %). Середній об'єм еритроцита становив $75,5 \pm 1,29$ мкм³, що більше на 6,3 % ($p < 0,05$), ніж у здорових тварин. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) сягала $12,3 \pm 1,86$ мм/год ($p < 0,01$). Кількість тромбоцитів $330,8 \pm 24,9$ Г/л

²⁵ Mroź K. Zaburzenia hemostazy w chorobach nowotworowych / K. Mroź, M. Saduś-Wojciechowska, J. Nicpoń // Weterynaria w praktyce. – 2009. – Vol. 6, nr 1–2. – S. 10–15.

²⁶ Рубленко М.В., Білий Д.Д. Гемостазіологічна реакція за неоплазією молочної залози у дрібних домашніх тварин. Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць. Біла Церква, 2010. Вип. 4 (76). С. 159–164.

²⁷ Левченко В.І., Фасоля В.П. Поширення множинної внутрішньої патології у собак службових порід та її патогенез. Наук.-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин УААН і ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок. Львів, 2008. Вип. 9, № 3. С. 179–183.

($p < 0,05$). Кількість лейкоцитів підвищена ($12,3 \pm 1,24$ Г/л) з вираженим нейтрофільним лейкоцитозом, що було відображенням некротичного розпаду пухлин, утворенням виразок з ознаками місцевого запалення. У 86,1 % хворих сук встановлено зниження відсотка лімфоцитів ($15,9 \pm 1,20$ $p < 0,001$). Частка великих гранульованих лімфоцитів (ВГЛ), порівняно із показником здорових тварин – $7,8 \pm 0,63$ % була вірогідно нижчою – $1,2 \pm 0,28$ % ($p < 0,001$), а кількість азурофільних гранул в них не перевищувала 5 за норми 3–7, що свідчить про низьку активність природних клітин-кілерів як фактора системи протипухлинного захисту.

Вміст загального білка в сироватці крові був у межах фізіологічних коливань, проте у 41,7 % тварин встановлено гіпопротеїнемію. Вміст альбумінів був на 19,8 % нижчим, ніж у клінічно здорових ($p < 0,001$), альбуміно-глобуліновий коефіцієнт складав 0,74 що вказує на розвиток диспротеїнемії.

У 13,8 % хворих на пухлини сук виявлена гіпербілірубінемія ($p < 0,05$). Рівень активності АсАТ становив $1,6 \pm 0,13$ ммоль/л•год і, за порівняння із клінічно здоровими, був вищим у 2,7 рази ($p < 0,001$). Збільшеною, більше ніж у 3 рази ($p < 0,001$), була й активність АлАТ, ($1,86 \pm 0,17$ ммоль/л•год). Коефіцієнт де Рітіса при цьому становив $0,86 \pm 0,035$. У 25 % хворих тварин вміст сечовини у сироватці крові був підвищеним, а у 5,5 % сук меншим $3,0$ ммоль/л, а креатиніну – $139,8 \pm 12,4$ мкмоль/л, (у 30,5 % гіперкреатинемія). Водночас у 14 % собак, у яких перебіг неоплазії МЗ клінічно проявлявся маніфестацією хвороби, встановлено гіперкальціємію ($3,2$ – $3,4$ ммоль/л).

На підставі аналізу результатів лабораторного дослідження крові встановлено^{28, 29}, що новоутворення МЗ у сук є важким системним (поліморбідним) захворюванням, яке супроводжують, зазвичай, порушення функціонального стану печінки і нирок та патологія системи крові. Зокрема, зміни типові для гепатодистрофії (зниження в сироватці крові вмісту загального білку і альбумінів, підвищення активності амінотрансфераз, рівня білірубіну) виявлені у 72,2 % собак, порушення фільтраційної функції нирок (за підвищеним вмістом креатиніну і сечовини) – у 30,5 %, олігохромемія та

²⁸ Мисак А.Р. Ховайло В.А., Ховайло Е.В. Морфологические и биохимические исследования крови при новообразованиях молочной железы у сук Ученые записки ВГАВМ. Том. 49. Вып. 1. Ч. 2. Витебск, 2013. С. 150 – 153.

²⁹ Мисак А.Р. Полиморбидность внутренней патологии у сук с опухолями молочной железы. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2013. № 3. С. 79–81.

олігоцитемія, що є ознаками анемії, відмічено у 69,4% і, відповідно, 25 % тварин. З'ясовано також, що лімфоцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз, зростання ШОЕ та гіперкальціємія, які встановлено, відповідно, у 86,1 %, 61,1%, 72,2 % та 13,9 % онкологічно хворих тварин, поряд із проявами анемії, гіпопротеїнемії і диспротеїнемії є найбільш типовими ознаками паранеопластичного синдрому за пухлинного ураження МЗ із злоякісним перебігом патології. У цей же час у 13,9 % сук із доброякісним характером неоплазій найбільш помітні зміни встановлено лише у підвищенні ШОЕ і незначному зростанні АлАТ, при дещо занижених показниках кількості лімфоцитів та вмісту альбумінів, інші гематологічні показники при цьому не виходять за межі норми.

Таким чином, на підставі аналізу результатів лабораторного дослідження крові собак із діагнозом пухлин встановлено, що у 86,1 % тварин новоутворення МЗ є важким системним захворюванням, яке супроводжують порушення функціонального стану печінки і нирок та патологія системи крові. Зважаючи на це, можна зробити висновок, що загальний стандарт та протоколи лікування за неоплазій у сук повинні мати комплексний характер, при цьому поряд із застосуванням методів елімінації пухлинного вогнища проведення терапевтичних заходів мають бути скерованими і на ліквідацію супутніх захворювань.

6. Комплексне лікування собак із пухлинами молочної залози

Незважаючи на сучасні наукові досягнення у галузі медичної та ветеринарної онкології в клінічній практиці за лікування пухлинної патології, окрім гемобластозів та окремих форм неоплазій, хірургічний метод не втратив своєї актуальності.^{30,31,32} Зокрема, у випадках доброякісних пухлин оперативне видалення останніх є, як правило, основним заходом лікування. Проте, агресивність багатьох

³⁰ Рубленко М.В. Білий Д.Д. Ефективність оперативного втручання за злоякісних новоутворень молочної залози у собак. Наук. вісник ветер. мед.: зб.наук.праць. Біла Церква, 2012. Вип. 10(99). С. 86 – 89.

³¹ Sorenmo K, Worley D, Zappulli V. Tumors of the mammary gland. In: Vail D, Thamm D, Liptak J, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, MO: Elsevier (2020). p. 604–25. doi: 10.1016/B978-0-323-59496-7.00028-1

³² Tran CM, Moore AS, Frimberger AE. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Vet Comp Oncol*. (2016) 14:252–62. doi: 10.1111/vco.12092

злюкисних пухлин собак вимагає апробації нових методів лікування та пошуку нових препаратів і технологій лікування цієї тяжкої хвороби. На даний час зростає кількість фахівців ветеринарної медицини які акцентують увагу на комплексному підході до терапії онкологічних захворювань. Тобто, поряд із проведенням оперативного втручання застосовуються консервативні методи спеціальної протипухлинної терапії^{33,34,35}. Це стосується, хіміотерапії, променевої терапії, біотерапії, таргетної терапії тощо. Однак, запровадження у ветеринарну практику останніх вимагає різностороннього вивчення специфічності їх дії як на перебіг онкологічного процесу зокрема, так і на тваринний організм в цілому, а також встановлення терапевтичної ефективності такого лікування.

Для проведення клініко-експериментального обґрунтування комплексного лікування було залучено 76 сук із поодинокими та множинними пухлинними ураженнями МЗ з прогресуючим перебігом хвороби, про що свідчив прискорений ріст пухлин (час подвоєння розмірів останніх становив від 1 до 4 місяців). За клінічною класифікацією новоутворення характеризувалися I – III стадіями захворювання, а за цитологічною верифікацією відносилися до злюкисних пухлин. Собак було розділено на три групи за принципом тварин-аналогів. Для формування дослідних груп тваринами з тотожною патологією особливу увагу звертали на: клінічну стадію розвитку пухлинного процесу (згідно TNM класифікації), кількість пухлин та їх анатомічну локалізацію, ступінь злюкисності неоплазій (який було визначено за результатами цитологічного дослідження). Для рівноцінного підбору тварин у групах враховували також вік, живу вагу та породу собак.

За проведення експерименту у собак усіх дослідних груп на першому етапі лікування застосовано хірургічний метод. І якщо виконання радикального оперативного видалення пухлин для тварин першої групи (n=29) було основним і єдиним заходом, то для другої та третьої - лише першим етапом лікування. Зокрема, у тварин другої

³³ Morrison W.B. Chemotherapy. Cancer in dogs and cats: medical and surgical management. Teton New Media, Jackson, 2002. 782 pp.

³⁴ Moore A. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. Vet. J. – 2002. – 164, N 3. – P. 176-187.

³⁵ Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. World J Clin Oncol. 2017 Apr 10;8(2):120-134. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.120. PMID: 28439493; PMCID: PMC5385433.

групи (n=21) після мастектомії було проведено шість курсів ад'ювантної хіміотерапії, яку виконували за схемою CVD (циклофосфан-вінкристин-дексаметазон). У собак третьої групи (n=26), аналогічно як і у другій групі, виконували хірургічне видалення новоутворень та за такою ж схемою застосовували цитостатичні препарати. Проте, після завершення курсу хіміотерапії проводили реабілітаційну терапію – призначали тканинний препарат «Гематон» та вітамінорічний препарат «Катозал»

Удосконалення мастектомії за широкої ексцизії пухлин молочної залози

Загальновідомо, що за лікування собак з пухлинами МЗ злоякісного характеру операція стає одним із важливих етапів у схемі комплексної терапії. Однак, як свідчить практика, за виконання мастектомії, особливо у випадках місцево- поширених форм захворювання, нерідко виникають дискусійні питання щодо радикалізму операції. Це стосується, перш за все, визначення об'єму хірургічного втручання відповідно до встановленої природи пухлини, а також обсягу та порядку використання операції залежно від різних схем комплексної чи спеціальної протипухлинної терапії. Заслугує на увагу також і вивчення можливостей щодо проведення органозберігаючих операцій та мінімально травматизуючих оперативних втручань, які б мінімілізували виникнення ускладнень післяопераційного періоду, забезпечували стислі терміни загоєння післяопераційних ран та дозволили своєчасно розпочинати подальшу протипухлинну терапію.

Зважаючи на вище вказане нами проведено клініко-експериментальні дослідження щодо оптимізації техніки виконання мастектомії³⁶. При цьому увагу зосереджено на удосконаленні елементів оперативного втручання і реконструкції операційної рани, використання яких передбачало щонайменшу травматизацію тканин за радикального оперативного втручання, особливо у випадках застосуванням широкої місцевої ексцизії.

Матеріалом для вивчення терапевтичної ефективності пропонувані заходів були 76 дослідних сук у яких за клінічною TNM класифікацією виявлені новоутворення характеризувалися I–III стадіями захворювання, а за цитологічною верифікацією

³⁶ Мисак А.Р. Особливості хірургічного видалення пухлин молочної залози у сук. Біологія тварин. Львів, 2014. Т. 16, № 2. С. 77–85.

відносилися до злоякісних пухлин. Оскільки проведення оперативного втручання передбачало застосування традиційної та модифікованої методики виконання мастектомії хворих собак було розділено на дві групи по 38 голів у кожній.

Передопераційну підготовку та анестезіологічний супровід оперативного втручання у собак дослідної і контрольної груп проводили за загальноприйнятими методиками, за однаковою методикою.

У собак першої (контрольної) групи (n=38) було застосовано традиційну методику операції³⁷, згідно з якою навколо пухлини проводили веретеноподібний розріз шкіри, враховуючи хірургічну межу новоутворення. Дотримуючись усіх вимог абластики та антибластики, ексцизію пухлини здійснювали в зоні здорових тканин. Великі судини, що траплялися на шляху, перев'язували у двох місцях і розтинали між лігатурами, а кровотечу із дрібних судин зупиняли електротермокаутером. Після повного завершення екстирпації пухлини рановий дефект зменшували пошаровим з'єднанням глибоких тканин, після чого накладали другий поверх шва на шкіру. Невелику нестачу шкіри закривали простою кооптацією країв рани, застосовуючи вузловий шов. Для зменшення напруження на лінії шва у відповідних місцях накладали декілька петлеподібних швів. У нижній частині рани залишали гумовий дренаж.

У тварин другої (дослідної) групи (n=38) ексцизію пухлин виконували шляхом відшивання³⁸. При цьому, згідно з нашою модифікацією оперативне видалення новоутворення було поєднано із одночасним проведенням реконструкції рани, а завершальний етап не передбачав дренивання рани. Технічне виконання операції полягало у наступному (рис. 21 - 23): після веретеноподібного розсікання шкіри, витримуючи усі принципи онкологічної хірургії, пухлину екстирпували спочатку на 1/2 - 2/3 її величини. Утворену рану зашивали на глухо пошаровим з'єднанням глибоких тканин та шкіри, не залишаючи просторів для накопичення ранового ексудату. У подальшому, послідовно чергуючи розтин тканин та накладання

³⁷ Шебиц Х., Брасс В. Оперативная хирургия собак и кошек / перев. с нем. В. Пулинец, М. Степкин. М.: ООО «АКВАРИУМ ЛТД». 2001. С. 331.

³⁸ Власенко В.М., Тихонюк Л.А., Рубленко М.В. Оперативна хірургія, анестезіологія і топографічна анатомія: підручник [для вищих навч.закл.] Біла Церква, 2006. – 544 с

стібків шва, пухлину видаляли повністю. На завершальному етапі операції краї рани кооптували стібками вузлового шва. При цьому, шляхом збільшення проміжку між стібками (рис. 23) або ж не накладанням одного шва, у найнижчій ділянці рани залишали щілину для відтоку ранового ексудату і лімфи. У випадках значного натягу тканин на лінії шва, перед закриттям шкірної рани накладали декілька стібків корегуючого, зазвичай, петлевидного шва.

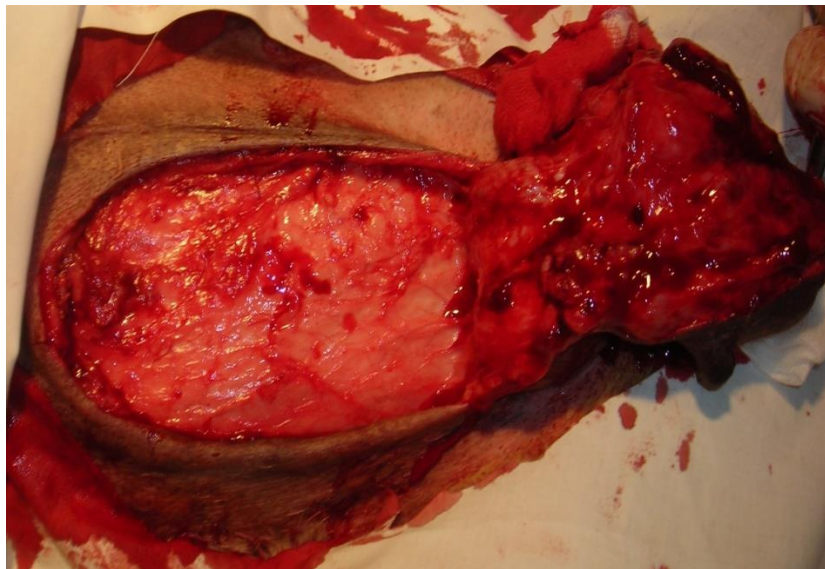


Рис. 21. Видалення новоутворення з одночасною реконструкцією рани (етап екстирпації пухлини до моменту звільнення 1/2–2/3 її величини)

Згідно повідомлень літератури³⁹ у клінічній онкологічній практиці операції на молочній залозі (МЗ) у дрібних тварин за радикальністю розділяють на наступні варіанти: нодулоектомія (екстирпація невеликого окремо вираженого пухлинного вузла), мамектомія (видалення однієї молочної залози), регіонарна мастектомія (видалення декількох пакетів МЗ одним блоком із лімфатичним

³⁹ Арджайл Д. Молочная железа / [в кн.: Дж. Симпсон, Г. Ингланда, М. Харви. Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек]. М.: Софион, 2005. С. 61-65.

вузлом), одностороння мастектомія (висічення усієї молочної лінії) та двостороння мастектомія (видалення усіх пакетів МЗ з обох сторін). Слід зазначити, що у нашому досліді за лікування сук із неоплазіями МЗ були застосовані усі способи мастектомії окрім нодулоектомії. Обсяг хірургічного втручання був передбачений ще до операції і визначався у кожному конкретному випадку відповідно клінічної стадії та ступеню злоякісності пухлин. Однак, як показало безпосереднє виконання мастектомій, в окремих тварин за ексцизії пухлин виникала потреба у коригуванні радикальності операції, що було обумовлено необхідністю дотримання вимог абластики та антибластики. Зокрема, в процесі мастектомії у 11,8 % сук були виявлені зміни макроструктури МЗ та явно виражені мікрофокусні метастазні вузлики в суміжних тканинах і у 6,6 % тварин візуально збільшені регіонарні лімфатичні вузли. Дані ознаки місцевої інфільтрації пухлинних клітин свідчили про інвазивність новоутворень і, відповідно до основних принципів онкологічної хірургії, стали підставою для розширення хірургічної межі та площі оперативного доступу. Чистоту операційного поля в місцях розрізу оцінювали за результатом цитологічного дослідження.

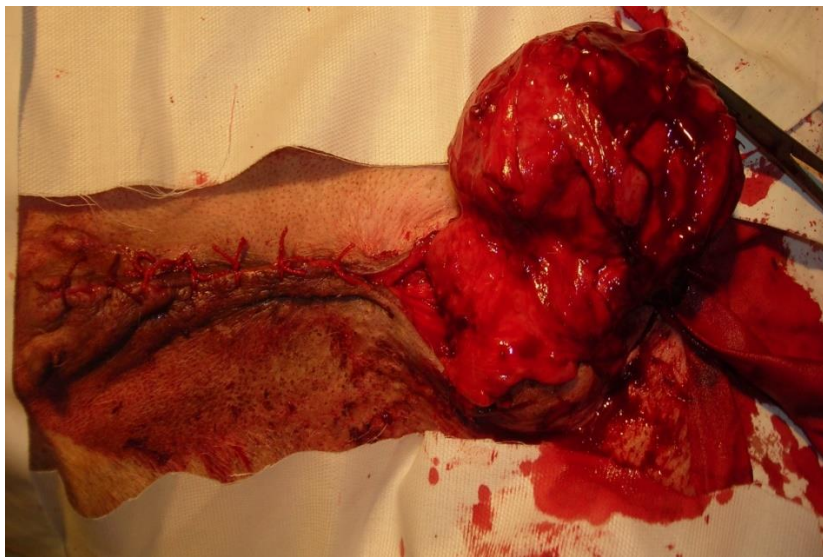


Рис. 22. Закриття новоствореної рани шляхом пошарового з'єднання однойменних тканин та подальше видалення пухлини



Рис. 23. Завершальний етап реконструкції рани: накладання вузлового шва та створення між краями рани в найнижчій її ділянці щілини для стоку ранового ексудату і лімфи

Як видно із таблиці 5, значна частка проведених нами операцій мали досить травматичний характер. Так, поміж 76 прооперованих сук у 50 (65,8 %) тварин було проведено регіонарну мастектомію, в основному, двох, рідше трьох пакетів МЗ у блоці з регіонарними лімфатичними вузлами, відповідно, у 15 (19,7 %) – односторонню мастектомію і лише у 11 (14,5 %) тварин застосовано мамектомію (ексцизію окремо взятої МЗ).

Таблиця 5

Розподіл оперованих собак за характером хірургічного втручання (n=76)

Спосіб мастектомії	Група тварин		Разом (n=76)
	1 (n=38)	2 (n=38)	
	к-ть	к-ть	к-ть
мамектомія	6	5	11
регіонарна мастектомія	25	25	50
одностороння мастектомія	7	8	15

Таким чином, понад 85 % проведених мастектомій були по суті радикальними втручаннями із застосуванням широкої місцевої ексцизії, що передбачала обов'язкове видалення пухлини разом зі шкірою та захопленням 2–3 см здорових тканин з усіх боків, а також регіонарних лімфатичних вузлів. Зазвичай, наслідком таких операцій була надмірна кровотеча, значне травмування та утворення чималих дефектів тканин. Зокрема, за результатами визначень величини дефекту поверхні шкіри, втраченої при оперативному втручанні, встановлено, що площа післяопераційних ран за проведення мастектомії була в межах 42,5–91,0 см², а за регіонарної та односторонньої мастектомії становила від 86,5 до 146,5 см².

За проведення мастектомій нами відмічено, що важкість нанесеної хірургічної травми та якість виконання операції у значній мірі обумовлені технікою оперативного видалення пухлин. Від неї залежить також й перебіг післяопераційного періоду, і перш за все, виникнення ускладнень, які відтермінують своєчасне застосування подальшої протипухлинної терапії і можуть впливати на кінцевий успіх лікування онкологічно хворих тварин. Так, за результатами оцінювання проведених нами оперативних втручань встановлено, що для традиційної методики видалення пухлин, попри широке її застосування у повсякденній практиці, притаманний ряд недоліків. Зокрема, проведення оперативних втручань у собак контрольної групи засвідчили, що навіть за ретельного дотримання заходів гемостазу при традиційному видаленні пухлин уникнути об'ємної крововтрати вдається не завжди. Причиною цього, зазвичай, є травмування тканин на значній площі та, відповідно, перерізання великої кількості дрібних судин та капілярів, які за даної патології надмірно розвинені й густою сіткою пронизують як пухлину, так і суміжні з нею шкіру та глибше розміщені тканини. У цій ситуації основним чинником великих крововтрат була відтермінована остаточна зупинка кровотечі з дрібних судин, яку здійснювали, як правило, лише після повного видалення новоутворення при закритті рани швами. Другим негативним моментом за даної операції була й тривала відкритість та незахищеність рани упродовж часу проведення екстирпації пухлини. На цьому етапі оперативного втручання постає загроза підсихання тканин, а також небезпека контамінації операційної рани пухлинними клітинами та мікроорганізмами. Безумовно, що ці чинники можуть стати поштовхом до виникнення післяопераційних ускладнень не лише локального, а й загального характеру.

Аналіз результатів моніторингу клінічних показників прооперованих тварин показав, що, у цілому, загальний стан останніх був задовільний, а перебіг післяопераційного періоду відповідав характеру радикальності операцій і, загалом, проходив адекватно для оперативних втручань такого рівня складності.

Таблиця 5

Перебіг післяопераційного періоду

Показники післяопераційного загоєння ран	Традиційний спосіб мастектомії n= 38	Видалення пухлин шляхом відшивання n= 38
Післяопераційні ускладнення (сероми, розходження швів, нагноєння ран)	42,1%	18,4 %
Загоєння за первинним натягом,%	52,8	88,9
Термін зняття швів, доба	14 (16-18)	10 – 12

Отже, застосування оперативного видалення пухлин МЗ методом відшивання із одночасним проведенням реконструкції рани та бездренажний спосіб ведення операційної рани характеризується малою кількістю ускладнень післяопераційного періоду (18,4 % випадків у собак дослідної групи, проти 42,1 % серед тварин у контролі) та зменшенням, в середньому, на 6 діб терміну загоєння післяопераційних ран. Виконання такої одномоментної реконструктивної операції розширює показання для органозберігаючих операцій у випадках місцево-поширених форм раку МЗ у сук і дозволяє своєчасно, без відтермінування, проводити подальші заходи комплексної протипухлинної терапії.

Проведення ад'ювантної хіміотерапії за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон (CVD)

У тварин другої та третьої дослідних груп, після оперативного видалення пухлин та загоєння післяопераційних ран виконували

хіміотерапію за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон (CVD) табл. 6.

Таблиця 6

Схема проведення післяопераційної хіміотерапії в режимі CVD

Препарат	тиждень																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Вінкрестин	X ₁	X ₁	X ₁	X ₁				X ₁				X ₁				X ₁				X ₁
Циклофосфан	X ₂₋₆			X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆
Дексаметазон	X ₂₋₆			X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆				X ₂₋₆

Примітка: х – тижні проведення хіміотерапії;

1; 2-6 – дні тижня, коли застосовували хіміотерапевтичні препарати.

Перший цикл ад'ювантної хіміотерапії у більшості дослідних тварин було розпочато на 7 – 14 добу після оперативного втручання у терміни, які в клінічній онкології вважаються найбільш оптимальними для таких заходів.

В цілому в тварин обох дослідних груп було проведено по 6 циклових курсів системної хіміотерапії. Інтервал між циклами становив 21 день.

Вінкрестину сульфат ("Richter Gedeon Ltd", Угорщина) вводили тваринам внутрішньовенно у дозі 0,5 мг/м² площі тіла один раз в тиждень упродовж 4-ох тижнів (табл. 6). У подальшому вінкрестин застосовували через кожні 3 тижні (8-й, 12-й, 16-й та 20-й тиждень лікування). З метою уникнення екстравазації препарату, перед його введенням у підшкірну вену передпліччя вводили внутрішньовенний катетер (22 G) із портом для ін'єкцій та здійснювали крапельне введення 0,9 % натрію хлориду. Вміст флакона розводили 0,9 % розчином натрію хлориду (0,1 мг вінкрестину/мл) і необхідну дозу препарату вводили (протягом 1 хв.) одночасно з внутрішньовенним крапельним введенням 0,9 % натрію хлориду (10-30 мл/кг маси тіла).

Циклофосфан (КМП ВАТ "Київмедпрепарат", Україна) застосовували внутрішньом'язово у дозі 200 мг/м² площі тіла, один раз на добу впродовж тижня (курс розпочинали з наступного дня після ін'єкції вінкрестину). Вміст флакона (200 мг циклофосфану) розводили 10 мл води для ін'єкцій. У випадках потреби введення великого об'єму розчину ін'єкцію здійснювали у двох місцях. Згідно

схеми (табл. 6), тижневий курс циклофосфану повторювали через кожний 21 день (4-й, 8-й, 12-й, 16-й, та 20-й тиждень лікування).

Водночас з використанням цитостатиків застосовували дексаметазон 4% (KRKA, Словенія). Препарат вводили внутрішньом'язово у дозі 0,2 мг/кг маси тіла один раз на добу впродовж тижня. Схеми застосування дексаметазону та циклофосфану під час проведення усіх циклових курсів хіміотерапії були синхронізованими (табл. 6).

Хіміотерапевтичні процедури виконували згідно санітарно-гігієнічних вимог та заходів безпеки, що передбачені інструкцією при роботі з цитостатичними препаратами⁴⁰. Перед виконанням кожного циклового курсу хіміотерапії та по завершенні лікування проводили клінічне обстеження тварин, визначали гематологічні та біохімічні показники крові та проводили загальний аналіз сечі. На підставі результатів досліджень оцінювали побічний ефект цитостатиків (згідно рекомендацій ВООЗ за шкалою Національного інституту раку NCI CTC⁴¹). За потреби проводили індивідуальну корекцію доз хіміотерапевтичних препаратів та здійснювали симптоматичну терапію.

За виявлення ознак рецидиву хвороби тваринам другої та третьої дослідних груп, після завершення основного курсу лікування призначали підтримуючу хіміотерапію: циклофосфан – внутрішньом'язово по 200 мг/м² площі тіла 2 рази на тиждень кожні 3 тижні; дексаметазон - внутрішньом'язово у дозі 0,2 мг/кг маси тіла один раз на добу впродовж 5 днів. Ін'єкції дексаметазону виконували на наступний тиждень після циклофосфану.

Проведення хіміотерапії, як правило, супроводжується певними ускладненнями, які можуть проявитися як під час лікування, так і в перервах між курсами або після їх завершення. У першу чергу токсична дія цитостатичних препаратів знаходить своє відображення у розладах гемопоєзу, а також порушеннях функціонального стану печінки, нирок, шлунково-кишкового каналу. На підставі клініко-лабораторних даних та за їх узагальнення виділено 86,04 % собак із низкою побічних ефектів, різних за видами та ступенем прояву.

⁴⁰ Симонсон Э.Р. Крейгель С.А. Практическая методика введения лекарственных препаратов. [в кн. Современный курс ветеринарной медицины Р. Кирка; пер. с англ. Дж. Д. Бонагура]. М.: ООО «Аквариум Принт», 2005. С. 529–532.

⁴¹ Критерии токсичности по шкале NCIC–CTC [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://netoncology.ru/expert/chemotherapy/1559>

Найбільш частим проявом побічної дії хіміотерапії у хворих тварин була гематологічна токсичність, яка виражалась такими ускладненнями, як анемія (86,04 %), лейкопенія (83,7 %), тромбоцитопенія (79,1 %), дещо рідше траплялася гастроінтестинальна токсичність (53,5 %), печінкова (46,5 %) та нефротоксичність з ураженням сечового міхура (18,6 %).

Однак, як показали узагальнення вищевказаних результатів досліджень, проявів побічної дії цитостатиків, які б перевищували другий ступінь токсичності за шкалою Національного інституту раку NCI CTC не встановлено. Проте, загальновідомо, що в результаті імуносупресивної дії цитостатиків послаблюються захисні сили організму на фоні чого часто виникають бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції, які ускладнюють перебіг основного захворювання, подовжують терміни лікування і, нерідко, становлять загрозу для життя тварини. Тому немає сумніву, що застосування протипухлинних препаратів повинно супроводжуватися відповідними реабілітаційними заходами, спрямованими на зведення до мінімуму побічного ефекту цитостатиків, усунення ускладнень спричинених їх застосуванням^{42, 43}. Після завершення курсу хіміотерапії проводили реабілітаційну терапію – застосовували ткінинний препарат «Гематон» та вітаміновмісний препарат «Катозал»

«Гематон» (опромінена УФ променями і ліофільно висушена кров коня) [Препарат ветеринарний «Гематон» ТУ У 24.4-00492990-001:2009]. Препарат розчиняли 0,9 % розчином натрію хлориду та вводили підшкірно у дозі 0,1 мл/кг живої маси тіла тварини, трьохразово з інтервалом у три дні.

Комплексний препарат “Катозал”, (Bayer Animal health GmbH) - стимулятор обіну речовин, тонізуючий засіб, до складу якого входять бутафосфан, ціанокобаламін, солбол і вода для ін’єкцій. Даний препарат володіє тонізуючими властивостями, стимулює обмін речовин, підвищує резистентність організму.

⁴² Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Мисак А.Р. Терапевтична ефективність крові, опроміненої УФ-променями. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДНКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2005. Випуск 6, № 3, 4. –С. 123–127.

⁴³ Технічні умови України: ТУ У 24.4-00492990-001:2009 Препарат ветеринарний «Гематон» [Мисак А.Р., Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Слободюк Н.М., Малик О.Г., Любенко Я.М.]; затв. Державним комітетом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України від 23.01.2009. Львів, 2009. 21 с.

Катозал ін'єктували підшкірно один раз на добу, впродовж тижня, у дозі 1–5 мл (згідно настанови).

За призначення реабілітаційних заходів, як і за виконання хіміотерапії, дотримувалися принципу індивідуалізації лікування. При цьому корекцію терапевтичних заходів для кожної онкологічно хворої тварини здійснювали відповідно із критеріями гематологічних і біохімічних показників крові та клінічного стану собак. Зокрема, якщо поміж собак третьої дослідної групи виявляли тварин із заниженими показниками гемопоезу (лейкоцити 3,0 – 4,0 Г/л, тромбоцити 50 – 100 Г/л), то у них Гематон та Катозал застосували як у період між циклами хіміотерапії, так і після завершення її повного курсу. У собак із ознаками помірно вираженої мієлодепресії (за кількості лейкоцитів $\geq 4,0$ Г/л і тромбоцитів ≥ 100 Г/л) реабілітаційну терапію проводили лише по завершенні повного курсу лікування. В період проведення хіміотерапії та реабілітаційних заходів обмежувалися, в основному, контролем морфологічних показників крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити), які досліджували на 14 - 20-ту добу після кожного циклу застосування цитостатиків. У цей же час загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі; рентгенографію грудної клітки, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили у тварин третьої групи у разі потреби (за показаннями) і, в обов'язковому порядку, після завершення лікування в цілому.

Важливо відмітити, що ад'ювантна хіміотерапія за схемою циклофосфан-вінкрестин-дексаметазон (CVD), при комплексному лікуванні собак із злоякісними пухлинами МЗ, проявляється допустимою побічною дією, і дає можливість досягнути у 40,4 % випадках часткової та у 51,06 % повної ремісії онкологічного захворювання.

7. Порівняльна ефективність різних методів лікування собак і пухлинами молочної залози

Для оцінки результатів лікування онкологічно хворих тварин найбільш адекватним критерієм є показник загальної виживаності, в тому числі медіана виживаності, а також безрецидивна виживаність тварин та якість життя. Дані показники розраховуються на основі часових інтервалів між датою початку лікування та датою останнього спостереження з урахуванням стану хворої тварини, а саме: на цей момент тварина загинула чи жива або коли діагностовано перші ознаки рецидиву чи віддаленого метастазу. Медіана тривалості життя – час, протягом якого 50% тварин залишаються живими.

У досліді спостереження за тваринами проводили впродовж двох років. За результатами клінічних досліджень та дворічних спостережень (таблиця 7) встановлено, що у першій дослідній групі протягом першого року після операції загинуло 37,9 % собак, у другій – 28,5 %, а у третій – 26,9 %.

Як засвідчили результати досліджень, за перші півроку летальність серед тварин усіх трьох груп була спричинена прогресуванням захворювання, супроводом якого були рецидиви в ділянці операційної рани та віддалені метастазів у легені та печінку. Це можна було пов'язати із відомо агресивними проліферативними властивостями сарком та анапластичної карциноми, діагноз яких було підтверджено гістологічно.

Поміж тварин першої групи смертність була найвищою, причому більшість із тварин загинули впродовж перших трьох місяців. Посмертні діагнози у цих тварин, окрім сарком, були представлені медулярною карциномою. Поміж собак, які загинули у другому півріччі спостереження за результатами патоморфологічних досліджень був встановлений діагноз карциносаркома та солідна карцинома.

За результатами дворічного спостереження встановлено, що показник безрецидивної виживаності тварин впродовж перших півроку сягав у тварин першої групи 72,4 %, другої – 76,2 %, третьої 80,8 % і у другому півріччі, відповідно, 44,5%, 53,4, 61,1 %.

Смертність за другий рік становила відповідно 34,5 %, 42,8 % та 38,5 %. В кінцевому результаті після двох років спостереження залишилися під контролем у першій групі 20,7 % дослідних собак, у другій – 23,8 % і у третій – 30,8 %. Після року спостережень з- під нашого контролю (з невідомих причин) вибуло чотири собаки – 2 з першої дослідної і по одній із другої та третьої груп.

Аналіз результатів таблиці 7 показав, що за застосування мастектомії та ад'ювантної хіміотерапії за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон, порівняно із проведенням тільки оперативного видалення новоутворень, смертність тварин нижча на 9,4 % впродовж першого року й на 3,1 % – двох років спостережень. За застосування комплексної схеми лікування з включенням реабілітаційної терапії смертність тварин знижується, відповідно, на 11 та 10,1 %.^{44 45}

⁴⁴ Мисак А.Р. Комплексне лікування собак із новоутвореннями. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2008. Вип. 57. С. 90–93.

⁴⁵ Мисак А.Р. Терапевтична ефективність різних методів лікування собак із пухлинами. Вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Львів, 2008. Т. 10. № 3 (38). Ч. 1. С. 158–161.

Таблиця 7

**Порівняльна характеристика терапевтичної ефективності
різних методів лікування онкологічно хворих собак**

Результати спостережень	Група тварин					
	I (n = 29)		II (n = 21)		III (n = 26)	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Загинули протягом першого року після операції	11	37,93	6	28,56	7	26,93
– в т. ч. впродовж 1-6 міс	3	10,34	2	9,52	2	7,7
7-12 міс	8	27,58	4	19,04	5	19,23
виявлено метастази/ рецидиви * 1–6 міс	8 (29)	27,6	5 (21)	23,8	5 (26)	19,2
7–12 міс	10(18)	55,5	7 (15)	46,6	7 (18)	38,9
Залишилися під контролем на кінець першого року	18	62,07	15	71,43	19	73,07
Загинули протягом другого року після операції	10	34,49	9	42,85	10	38,47
- в т. ч. впродовж 13–18 міс	6	20,69	5	23,8	4	15,4
19–24 міс	4	13,8	4	19,04	6	23,07
Виявлено метастази/ рецидиви * 13–18 міс	5 (17)	29,4	6 (14)	42,8	7 (19)	36,8
19–24 міс	4 (10)	40,0	3 (9)	33,3	3 (14)	21,4
– вибули з під контролю	2	6,9	1	4,8	1	3,84
Загинуло всього тварин за два роки спостережень	21	72,4	15	71,42	17	65,4
Залишилися під контролем після двох років спостереження	6	20,69	5	23,8	8	30,76
виявлено метастази/рецидиви *	2 (6)	33,3	2 (5)	40,0	2 (8)	25,0

Примітка: * – відсоток від кількості тварин, що знаходилися під контролем

Оцінку виживаності проводили шляхом аналізу кривих Каплана–Майєра⁴⁶. При цьому встановлено, що медіана тривалості життя становила у першій групі – 12,5 місяця, у другій – 17 і у третій – 19,5 місяця.



Рис. 24. Виживання сук за різних методів лікування

Таблиця 8

Виживаність сук впродовж двох років спостережень

Результати спостережень		Група тварин		
		I (n = 29)	II (n = 21)	III (n = 26)
Виживаність, %	6 міс	89,7	90,47	92,3
	12 міс	62,07	71,43	73,07
	18 міс	41,37	47,6	57,7
	24 міс	20,69	23,8	30,8

Таким чином, можна зробити висновок, що при застосуванні комплексної схеми лікування собак із новоутвореннями, а саме поєднання хірургічного видалення пухлин, хіміо- та реабілітаційної терапій вдається досягти не тільки ремісії захворювання та

⁴⁶ Халафян А.А. STATISTIC А 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник М: ООО «Бином-Пресс», 2007. 512 с.

покращення життя онкологічно хворих тварин, а й суттєво знизити смертність останніх.

ВИСНОВКИ

Аналіз даних моніторингу епізоотологічної ситуації щодо онкологічних захворювань тварин у м. Львові та в приміській зоні обласного центру за 45 річний період (1975–2019 рр.) засвідчив зростання випадків онкологічної патології у собак більше ніж у 4,5 рази. За результатами аналізу структури хірургічних хвороб на кафедрі хірургії у 70-х роках минулого століття частка тварин із пухлинними ураженнями становила 2,8 %. У 80-ті роки відмічено зростання захворювання до 4 %, а у 90-ті роки, в середньому, до 5,5 %. Упродовж 2000–2010 рр. кількість випадків надходження онкологічно хворих собак коливалася в межах 5,94–8,3 %, в середньому 7,24 %. За 2011–2015 рр. відсоток тварин хворих на пухлини становив 8,1 % (6,2–12,1 %). У розрізі останніх років кількість собак з ураженням неоплазіями коливалася в межах 10,2 - 14,9% і становила, в середньому, 12,85 %.

Серед онкологічних захворювань у собак найбільш часто реєстрували ураження молочної залози – 42,1 (Lim 34,5 - 51,8 %), шкіри – 27,2 (20 - 29,7 %) та зовнішніх статевих органів – 17,2 % (13,1 – 21 %), рідше – пухлини в ділянках голови, шиї – 6,3 (2,6 – 8,6 %) і внутрішніх органів – 4,3 %. Для новоутворень кісток і суглобів та неопластичних уражень кровотворної і лімфоїдної тканин (включаючи лімфосаркому шкіри), характерні спорадичні випадки – 1,6 і 1,3 % відповідно.

У породній структурі онкопатології собак найбільшу частку (85,7 %) займають породисті собаки (представлені 38 породами), решту (14,2 %) – метиси та безпородні тварини. Серед чистопородних собак найчастіше хворіють пуделі (8,6 %), спаніелі (8,3 %), німецькі вівчарки і стаффордширські тер'єри (по 6,6 %), боксери і добермани (по 6,3 %), ротвейлери (6 %). Ураження пухлинами тварин інших порід становить від 0,3 до 3,6 %.

Спонтанні пухлини діагностують в собак віком від 4 місяців до 15 років. У структурі загальної кількості онкологічно хворих тварин частка собак з новоутвореннями у віці до двох років становить 1,3 %, 3–4 років – 5,3; 5–6 – 13,9; 7–8 – 19,5; 9–10 – 26,8; 11–12 – 21,9; 13–14 – 10,6 %, старше 15 років – 0,7 %. Середній вік тварин складає 8,4 роки, а серед онкологічно хворих самці становлять 35,8, самки –

64,2 %, що в останніх зумовлено істотною частотою неоплазій молочної залози.

Відповідно до критеріїв TNM класифікації пухлин поміж 80,3 % сук з чітко вираженими ознаками новоутворень МЗ виділено 43,13 % тварин з I-ю стадією пухлинного процесу, 24,5 % – II-ю, 28,43 % – III-ю та 3,9 % – з IV стадією розвитку пухлин. Поміж 25 собак (19,7 %) за нечіткої візуалізації пухлин на підставі комплексного аналізу результатів клінічного, рентгенологічного і ультразвукового обстеження у 14,96 % сук діагностовано фіброзно-кістозну хворобу МЗ, а у 4,72 % – мастит.

Рентгенологічно можливо ідентифікувати первинні пухлини, їх розмір, форму та глибину поширення у навколишні тканини лише у 56,9 % собак з 2-4 стадіями розвитку неоплазій. Для фіброадеом характерні чіткі контури тіні, яка їх обмежує, а також тяжі і ділянки просвітлень у випадку додаткового розвитку мастопатій чи запалення. За злоякісних пухлин виділено обмежено вузловий, інфільтративно вузловий та дифузно інфільтративний типи їх рентгенологічної візуалізації. Однак рентгенографія за ідентифікації першої стадії розвитку пухлин у близько 43 % та мастопатії у 19,7 % собак була мало інформативною.

За результатами ультразвукового дослідження встановлено ряд ехографічних критеріїв, які дозволяють проводити оцінку стану паренхіми МЗ та навколишніх тканин, їх структури, ідентифікувати наявність кіст, вузлів, кальцифікатів з встановленням їх локалізації, форми, величини, щільності тощо. Інформативність отриманих даних за проведення диференційної діагностики дистрофічних, запальних, кістозних та пухлинних утворень на різних стадіях їх розвитку може свідчити про високу діагностичну ефективність ехографії за досліджень патологій МЗ.

За цитологічного дослідження виділень із соска ураженої МЗ, мазків-відбитків з поверхні пухлин, плеврального ексудату та пунктатів пухлин у 67,7 % ідентифіковано злоякісні пухлини. З'ясовано, що у 10,5 % сук їх перебіг проходить на фоні мастопатії, а у 16,3 % супроводжується цитологічними ознаками запалення. Доброякісний характер неоплазії МЗ цитологічно підтверджено у 28,34 %, із яких у 11,02 % сук виявлено ознаки доброякісної пухлини, 14,96 % – додатково фіброзно-кістозної мастопатії та 2,36 % – маститу.

За гістологічного дослідження злоякісну природу неоплазій МЗ встановлено у 69,3 % сук, доброякісні пухлини – у 11,02 % і

дисплазію – у 19,7% випадків. У 84,1 % епізодах пухлини МЗ були епітеліального походження. За гістологічним типом злякисні пухлини класифіковано: неінфільтративна карцинома *in situ* – 14,17 % пухлин, складна карцинома – 20,47 %, проста карцинома – 21,26 % карцинома спеціальних типів – 2,36 % саркома – 7,87 %, карциносаркома – 3,15 %. Серед карцином простого типу переважали тубулярна і папілярна, рідше діагностували солідну та анапластичну карциноми. Посеред інших карцином – плоскоклітинний рак та карциноми, що супроводжувалися веретенноклітинною та хондрійною метаплазіями.

Новоутворення МЗ у собак супроводжуються порушенням функціонального стану печінки, нирок та системи крові. Зміни, типові для гепатодистрофії (зниження в сироватці крові вмісту загального білка і альбумінів, підвищення активності амінотрансфераз, рівня білірубіну) діагностовано у 72,2 % собак, порушення фільтраційної функції нирок (підвищення вмісту креатиніну) – 30,5 %, олігохромемію та олігоцитемію – у 69,4 і 25 % тварин. Лімфоцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз, зростання ШОЕ встановлені у 86,1, 61,1 і 72,2 % онкологічно хворих тварин. За доброякісних неоплазій лише у 13,9 % хворих тварин встановлено підвищення ШОЕ та незначне зростання активності АЛАТ.

Застосування оперативного видалення пухлин МЗ методом відшिवання з одночасним проведенням реконструкції ран та бездренажного способу їх лікування забезпечує незначну кількість післяопераційних ускладнень (18,4 % проти 42,1 % – у контролі) та зменшення у 1,5 раза терміну загоєння післяопераційних ран.

Найбільш частим проявом побічної дії хіміотерапії у хворих тварин є гематологічна токсичність, яка проявляється анемією (86,04 %), лейкопенією (83,7 %), тромбоцитопенією (79,1 %), дещо рідше – гастроінтестинальна токсичність (53,5 %), печінкова (46,5 %) і нефротоксичність з ураженням сечового міхура (18,6 %). Однак побічної дії цитостатиків вище другого ступеня токсичності за шкалою Національного інституту раку США не встановлено. За хіміотерапії за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон у п'яти собак (11,6 %) не встановлено жодних побічних ефектів.

За застосування мастектомії та ад'ювантної хіміотерапії за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон, порівняно із проведенням тільки оперативного видалення новоутворень, смертність тварин нижча на 9,4 % впродовж першого року й на 3,1 % – двох років спостережень. За застосування комплексної схеми

лікування з включенням реабілітаційної терапії смертність тварин знижується, відповідно, на 11 та 10,1 %. Медіана тривалості життя становить за мастектомії 12,5 місяці, за ад'ювантної хіміотерапії – 17, а за комплексного лікування з реабілітаційною терапією – 19,5 місяці.

АНОТАЦІЯ

Монографія присвячена вирішенню проблеми діагностики і підвищення ефективності комплексного лікування собак з пухлинами молочної залози за використання модифікації хірургічного втручання, ад'ювантної хіміотерапії за схемою (циклофосфан-вінкристин-дексаметазон) та реабілітаційної терапії. Проведено моніторингові дослідження щодо поширення і клінічних проявів неоплазій МЗ у собак. Встановлено особливості їх породної, вікової, статевої та нозологічної структури. На підставі визначення клініко-морфологічних, патоморфологічних, ехографічних і рентгенологічних діагностичних критеріїв, а також змін гематологічних показників, розроблено і впроваджено паліативно-хірургічне лікування собак із неоплазіями. За застосування мастектомії та ад'ювантної хіміотерапії за схемою циклофосфан-вінкристин-дексаметазон, порівняно із проведенням тільки оперативного видалення новоутворень, смертність тварин нижча на 9,4 % впродовж першого року й на 3,1 % – впродовж двох років спостережень. За застосування комплексної схеми лікування з включенням реабілітаційної терапії смертність тварин знижується, відповідно, на 11 та 10,1 %. Медіана тривалості життя становить за мастектомії – 12,5 місяці, за ад'ювантної хіміотерапії – 17, а за комплексного лікування з реабілітаційною терапією – 19,5 місяці.

Література

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019*. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death

3. Терехов П.Ф. Ветеринарная клиническая онкология. Москва: Колос, 1983. – 208 с.

4. Webster, J.D., Dennis, M.M., & Dervisis, N. (2011). Recommended Guidelines for the Conduct and Evaluation of Prognostic Studies in Veterinary Oncology. *Veterinary Pathology*, 48(1), 7–18.

5. Garden, O.A., Volk, S.W., Mason, N.J., & Perry, J.A. (2018). Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. *The Veterinary Journal*, 240, 6–13. <https://doi:10.1016/j.tvjl.2018.08.008>.

6. Gargiulo, G. (2018). Next-Generation *in vivo* Modeling of Human Cancers. *Front. Oncol.*, 8, 429. <https://doi:10.3389/fonc.2018.00429>.

7. Valdivia G, Alonso-Diez Á, Pérez-Alenza D, Peña L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. *Front Vet Sci*. 2021 Feb 17;8:623800. doi: 10.3389/fvets.2021.623800. PMID: 33681329; PMCID: PMC7925635.

8. Pinho, S.S., Carvalho, S., Cabral, J., Reis, C.A., & Gärtner, F. (2012). Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*, 159(3), 165–172. <https://doi:10.1016/j.trsl.2011.11.005>.

9. Korkmaz U, Ustun F. Experimental Breast Cancer Models: Preclinical Imaging Perspective. *Curr Radiopharm*. 2021;14(1):5-14. <https://doi:10.2174/1874471013666200508080250>. PMID: 32384044.

10. Butler L., Bonett B., Page, R. (2013). Epidemiology and the evidence-based medicine approach. Withrow S.J, Page R., Vail D.M Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology – E-Book. Elsevier Saunders, St. Louis, 2013. – P. 69-80.

11. Гамота А.А., Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Мисак А.Р. (2007) Пухлини тварин: етіологія, патогенез, діагностика, комплексна терапія – Львів: Галицька видавнича спілка. 168 с.

12. Мисак А.Р. Проблема неоплазій у продуктивних і дрібних домашніх тварин. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. – Львів, 2012. Т. 14, № 2 (52). Ч. 1. С. 250–255.

13. Івашків Б.Б., Мисак А.Р., Хомин Н.М., Прицак В.В. (2019). Моніторинг поширення спонтанних неоплазій у собак в умовах м. Львів та в приміській зоні обласного центру. *Науковий вісник ветеринарної медицини. Збірник наукових праць*, 2(152), 97–104. <https://doi:10.33245/2310-4902-2019-152-2-97-104>

14. Мисак А.Р. Порівняльні аспекти моніторингу неоплазій у собак. *Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук праць*. Біла Церква, 2010. Вип. 4 (76). С. 75–80.

15. Мисак А.Р. Застосування клінічної класифікації пухлин за системою TNM при спонтанних новоутвореннях у собак. Науковий вісник ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького. Львів, 2010. 12, № 3 (45). Ч. 1. 170–176.

16. Owen L. N. TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. Geneva: World Health Organization, 1980. 53 p.

17. Rutteman G, Withrow S, EGM. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, MacEwen E, editors. Small Animal Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders (2001). p. 455–77.

18. Шестяєва Н. І. Значення дисплазії у виникненні злоякісних пухлин молочних залоз собак. Науковий Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету. 2011. № 2. С. 92–93.

19. Потоцький М.К., Шестяєва Н.І. Фіброзно-кістозна хвороба молочної залози собак. Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2004. Т. 6, № 3. Ч. 2. С. 79–85.

20. Mysak A., Kielbowicz Z., Khomyn N., Pritsak V., Gutyj B. Graphically x-ray and ultrasound diagnostics for monitoring neoplasia of the mammary gland in bitches. Ukrainian Journal of Ecology 2018, 8 (1), 386–393. https://ojs.mdpu.org.ua/index.php/biol/article/view/_226.

21. Мисак А. Р. Патоморфологічна характеристика неоплазій молочної залози у сук. Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Львів, 2012. 14, № 3 (53). Ч. 1. С. 182–190.

22. Mysak, A., Khomyn, N., Pritsak, V., Tsisinska, S., Lenyo, Y., Nazaruk, N., Ivashkiv, B., Gutyj, B. (2021). Clinical and pathomorphological characteristics of spontaneous neoplasia of the dairy gland in dogs. Ukrainian Journal of Ecology, 11 (3), 130–134. https://doi:10.15421/2021_153.

23. Мисак А.Р., Ховайло В.А., Ховайло Е.В. Использование цитологического метода исследований для диагностики неоплазий молочной железы у сук. Ученые записки ВГАВМ. Том 48. Вып. 2. Ч. 2. Витебск, 2012. С. 121 – 125.

24. Histological classification of mammary tumors of the dog and cat (2nd series) /Eds. Misdorp W., Else R., Hellmen E., Lipscomb T. Armed Forces Inst. Pathol. in cooperation with Amer. Registry of Pathol. and World Health Organization Collaborating Center for World Reference on Compar. Oncol. Washington DC, 1999. - 58 p.

25. Mroź K., Saduś-Wojciechowska M., Nicpoń J. Zaburzenia hemostazy w chorobach nowotworowych. *Weterynaria w praktyce*. 2009. Vol. 6, nr 1–2. S. 10–15.

26. Рубленко М.В., Білий Д.Д. Гемостазіологічна реакція за неоплазій молочної залози у дрібних домашніх тварин. *Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць*. Біла Церква, 2010. Вип. 4 (76). С. 159–164.

27. Левченко В.І., Фасоля В.П. Поширення множинної внутрішньої патології у собак службових порід та її патогенез *Наук.-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин УААН і ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок*. Львів, 2008. Вип. 9, № 3. С. 179–183.

28. Мисак А.Р., Ховайло В.А., Ховайло Е.В. Морфологические и биохимические исследования крови при новообразованиях молочной железы у сук *Ученые записки ВГАВМ*. Том. 49. Вып. 1. Ч. 2. Витебск, 2013. С. 150 – 153.

29. Мисак А.Р. Полиморбидность внутренней патологии у сук с опухолями молочной железы. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2013. № 3. С. 79–81.

30. Рубленко М.В., Білий Д.Д. Ефективність оперативного втручання за злоякісних новоутворень молочної залози у собак. *Наук. вісник ветер. мед.: зб.наук.праць*. Біла Церква, 2012. Вип. 10(99). С. 86 – 89.

31. Sorenmo K, Worley D, Zappulli V. Tumors of the mammary gland. In: Vail D, Thamm D, Liptack J, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, MO: Elsevier (2020). p. 604–25. doi: 10.1016/B978-0-323-59496-7.00028-1

32. Tran CM, Moore AS, Frimberger AE. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Vet Comp Oncol.* (2016) 14:252–62. doi: 10.1111/vco.12092

33. Morrison W.B. *Chemotherapy. Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Teton New Media, Jackson, 2002. 782 pp.

34. Moore A. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *Vet. J.* – 2002. – 164, N 3. – P. 176-187.

35. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol.* 2017 Apr 10;8(2):120-134. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.120. PMID: 28439493; PMCID: PMC5385433.

36. Мисак А.Р. Особливості хірургічного видалення пухлин молочної залози у сук. Біологія тварин. Львів, 2014. Т. 16, № 2. С. 77–85.

37. Шебиц Х., Брасс В. Оперативная хирургия собак и кошек / перев. с нем. В. Пулинец, М. Степкин. М.: ООО «АКВАРИУМ ЛТД». 2001. С. 331.

38. Власенко В.М., Тихонюк Л.А., Рубленко М.В. Оперативна хірургія, анестезіологія і топографічна анатомія: підручник [для вищих навч.закл.] Біла Церква, 2006. – 544 с.

39. Арджайл Д. Молочная железа / [в кн.: Дж. Симпсон, Г. Ингланда, М. Харви. Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек]. М.: Софион, 2005. С. 61–65.

40. Симонсон Э.Р. Крейгель С.А. Практическая методика введения лекарственных препаратов. [в кн. Современный курс ветеринарной медицины Р. Кирка; пер. с англ. Дж. Д. Бонагура]. М.: ООО «Аквариум Принт», 2005. С. 529–532.

41. Критерии токсичности по шкале NCIC–СТС [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://netoncology.ru/expert/chemotherapy/1559>.

42. Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Мисак А.Р. Терапевтична ефективність крові, опроміненої УФ-променнями. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДНКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2005. Випуск 6, № 3, 4. – С. 123–127.

43. Технічні умови України: ТУ У 24.4-00492990-001:2009 Препарат ветеринарний «Гематон» [Мисак А.Р., Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Слободюк Н.М., Малик О.Г., Любенко Я.М.]; затв. Державним комітетом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України від 23.01.2009. Львів, 2009. 21 с.

44. Мисак А.Р. Виготовлення та застосування препарату крові «Гематон» Науковий вісник ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького. Львів, 2008. Том 10, № 2 (37). Ч. 1. С. 232–236.

45. Мисак А.Р. Комплексне лікування собак із новоутвореннями. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2008. Вип. 57. С. 90–93

46. Мисак А.Р. Терапевтична ефективність різних методів лікування собак із пухлинами. Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Львів, 2008. Т. 10. № 3 (38). Ч. 1. С. 158–161.

47. Халафян А.А. STATISTIC А 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник М: ООО «Бином-Пресс», 2007. 512 с.

Information about the authors:

Mysak Andriy Romanovych,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Department of Surgery
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Pritsak Vita Volodymyrivna,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Surgery
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Ivashkiv Bogdan Bogdanovych,

Assistant at the Department of Surgery
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

NUTRITIONAL-DEFICIENCY ANEMIA OF COWS

Slivinska L. G., Lychuk M. G., Shcherbatyi A. R.

INTRODUCTION

One of the urgent problems in veterinary hematology is the hypoplastic condition of hematopoietic organs, which is characterized with incomplete, sometimes temporary inhibition of bone marrow function, a decrease in the production of cells of all three lines of hematopoiesis (erythrocytes, leukocytes, platelets). Therefore, when analyzing the causes and pathogenesis of anemia, it is necessary to study the conditions of animals feeding, taking into account the belonging of the territory to a certain biogeochemical zone.

According to the modern data, hypoplastic anemia is a polyetiological disease. The main role in its development is played by exogenous factors, in particular, nutritional deficiencies. It is assumed that the basis of hypoplastic anemia is the pathology of the polypotent hematopoietic stem cells. Therefore, hypoplastic anemia is the disease characterized by suppression of bone marrow hematopoiesis, weakening of the rate of proliferation and delayed maturation of bone marrow elements ^{1 2}. Hypoplastic anemia as an independent nosological disease is highlighted in all modern classifications.

1. Prevalence, etiology and state of erythrocytopoiesis and iron metabolism during nutritional-deficiency anemia in cows

Foreign and domestic data related to the study of etiological factors for anemia in cows cannot always be used to evaluate them in our conditions, because there is a difference in breed characteristics, feeding, animals keeping, natural and climatic factors. The problem of mineral nutrition of animals is complicated by the insufficient content of mobile forms of

¹. Сукманський О.І., Улизько С.І. Визначення поняття і класифікація анемії. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2000. № 13 (2). С. 161–164.

² Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12, № 3 (1). С. 190–196.

micro-elements in soils and plants. In some geochemical zones, the amount of essential chemical elements is limited, their presence in individual feeds does not meet the needs of the animal body^{3 4}. In particular, Lviv, Volyn, Rivne, Ivano-Frankivsk, and Chernivtsi regions belong to the western biogeochemical zone of Ukraine, which is characterized by a lack of mobile forms of iodine, cobalt, copper, zinc, and manganese.

The lack of the essential micro-elements in the soils and feeds of the western part of Ukraine causes the occurrence of anemia, microelementosis, hypovitaminosis in cows, metabolism disbalance that leads to the development of metabolic disorders and, as a result, reduces the productivity of animals⁵.

In order to study the anemia prevalence we have conducted the clinical study of 450 cows and the laboratory analysis of 160 blood samples at the farms of Lviv, Ivano-Frankivsk, Ternopil and Volyn regions (40 in each).

It should be noted that the general condition of the examined cows is satisfactory. Out of 450, only 46 cows (10.2%) were below average body weight, the rest – 404 (89.8%) of average weight. The body temperature of all examined cows was within the normal range. The pulse and respiration rate were increased in 30 and 24.2% of cows, respectively. Most of the cows (55.3%) had a cardiac beat of moderate strength, 17.6% of animals had increased heart tone, 15.3% had a weakened, 8.4% split, and 3.3% had split tones. In the majority (71.6%) of the studied cows, the conjunctiva was pale pink or anemic. 22% of cows were found to have a weak rumen contraction force, a rare, flabby rumination. The enlargement of the percussion borders of the liver was diagnosed in 15.8% of cows, and in some cases its tenderness was established⁶.

³ Слівінська Л.Г., Щербатий А.Р. Діагностика мікроелементозів кобил у західній біогеохімічній зоні України. *Вет. медицина України*. 2013. № 4 (206). С. 25–28.

⁴ Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. № 8 (1–2). С. 41–62.

⁵ Слівінська, Л.Г., Демидюк С.К., Щербатий А.Р. Синдроматика та стан метаболічних процесів у корів за мікроелементозів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2017. Т. 19. № 78. С. 182–186.

⁶ Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т.12. № 3 (45). С. 190–196.

Despite the deficiency of nutrients, including ME, individual animals can adapt to the micronutrient background, but in a significant part of the herd during the stable period of maintenance, metabolic disorders are manifested, mainly in the form of syndromes and rarely as individual symptoms^{7 8}. Therefore, anemia, anorexia, changes in the cardiac work (tachycardia), hypotonia of the antrum, and hepatomegaly are present in most of the studied cows.

If we follow the definition of anemia, then, according to our data, the disease was established in 84 cows out of 160 studied (52.5%), including a combination of oligochromemia and oligocythemia was detected in 57 cows (35.6%), only oligochromemia – 25 (15.6%) and only oligocythemia – in 2 cows (1.25%)⁹.

However, in the literature, anemia is sometimes defined only by a decrease in the amount of hemoglobin per blood volume unit^{10 11}. Even with this definition, anemia was established in 82 cows out of 160 studied (51.3%; Table 1).

Anemia in cows is usually normochromic (84.5%) and normocytic (95.24%), less often hyper- (9.5%) or hypochromic (6%) and macrocytic (4.76%).

Among the 4 regions, anemia was most often diagnosed in Volyn region (100% of cows). In the majority of cows suffering from anemia, the number of both erythrocytes and hemoglobin was reduced (57 cows, 35.6% of the studied or 67.9% of the total number of patients with anemia), oligochromemia only was rarely diagnosed (25 cows, respectively, 15.6 and 29.8%). Macrocytic anemia was detected only in cows of Lviv region, hyperchromic – in Lviv and Ivano-Frankivsk regions

⁷ Hejna M., Gottardo D., Baldi A., Dell'Orto V., Cheli F., Zaninelli M., Rossi L. Review: Nutritional Ecology of Heavy Metals. *Animal*. 2018. Vol. 12. P. 2156–2170.

⁸ Goff J.P. Invited Review: Mineral Absorption Mechanisms, Mineral Interactions That Affect Acid–Base and Antioxidant Status, and Diet Considerations to Improve Mineral Status. *J. Dairy Sci.* 2018. Vol. 101. P. 2763–2813.

⁹ Слівінська Л.Г. Еритроцитопоз та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

¹⁰ Spears J.W. Kegley E.B., Mullis Z.A. Bioavailability of cooper from tribasic copper chloride and cooper sulfate in growing cattle. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2004. Vol. 116 (1–2). P. 1–13.

¹¹ El-Sisy, G. A., A. M. A. Abdel-Razek, A. A. Younis, A. M. Ghallab, and M. S. S. Abdou. Effect of dietary zinc or Selenium supplementation on some reproductive hormone levels in male Baladi Goats. *Global Vet.* 2008. Vol. 2 (2). P. 46–50.

(18.75% of animals with anemia each), less – in Ternopil and Volyn regions ¹².

Table 1

**Prevalence of nutritional-deficiency anemia
in western regions of Ukraine**

Parameter	Lviv	Ternopil	Ivano-Frankivsk	Volyn	Total
Oligochromemia+ Oligocythemia	$\frac{15}{7}$	$\frac{11}{27,5}$	$\frac{6}{15}$	$\frac{25}{62,5}$	$\frac{57}{35,6}$
Only oligochromemia	$\frac{1}{2,5}$	$\frac{1}{2,5}$	$\frac{8}{20}$	$\frac{15}{37,5}$	$\frac{25}{15,6}$
Only oligocythemia	–	–	$\frac{2}{5}$	–	$\frac{2}{1,25}$
Animals with anemia	$\frac{16}{40}$	$\frac{12}{30}$	$\frac{16}{40}$	$\frac{40}{100}$	$\frac{84}{52,5}$

Out of 160 examined cows, it was noted that 84 were diagnosed with anemia. Hemoglobin content in sick cows ranged from 67.9 to 94.3 g/l (84.9±0.59 on average). It was lower (p<0.001) by 14.8% than in healthy cows (Table 2), in which the average indicator was also not too high (99.6±0.53 g/l).

The number of erythrocytes in cows with anemia ranged from 3.4 to 5.8 T/l and was lower (p<0.001) than in healthy cows (the difference is 14.5%). Among cows with anemia, oligocythemia was established in 59 animals. Erythrocytes hemoglobin saturation in cows with anemia does not differ from healthy ones (p<0.5). The average volume of erythrocytes in healthy cows is lower (p<0.001) than in sick cows, but the hematocrit value is 3.8% higher (p<0.001), which is explained by a larger number of erythrocytes, not their volume ¹³.

¹² Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12. № 3 (45). С. 190–196.

¹³ Слівінська Л.Г. Еритроцитопоз та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

Table 2

**Hemopoiesis parameters in cows
with nutritional-deficiency anemia**

Cows group	Hemoglobin g/l	Erythrocytes T/l	<i>MCH</i> , pg	Hematocrit, %	<i>MCV</i> , Mc/m ³
Healthy (n=76)	95,1–110,5 99,6±0,53	5,0–7,1 5,5±0,10	14,1–22,6 18,1±0,34	25,0–36,8 30,4±0,47	47,0–61,6 52,3±0,33
With anemia (n=84)	67,9–94,3 84,9±0,59	3,4–5,8 4,7±0,045	14,1–22,6 18,2±0,20	23,4–32,2 26,6±0,24	50,1–70,5 57,2±0,26
p<	0,001	0,001	0,5	0,001	0,001

Hematological parameters in animals depend on several factors: breed, body physiological condition, age, maintenance, feeding, etc. Cows pregnancy, especially final period is the critical condition which affects their physiological state and metabolism and affected by various exogenous and endogenous factors. Intensive use of the body's internal reserves to compensate for the lack of feed nutrients leads to significant metabolic disorders, which are significantly worsened and complicated by the deficiency of certain macro- and microelements in the animal body ¹⁴.

In addition to the significant difference in hematopoiesis indicators, we analyzed the population composition of erythrocytes in cows suffering from nutritional deficiency anemia and healthy cows (25 cows in each group). The results are presented in Table 3.

As can be seen from the study results presented in Table 3, there is no significant difference in the ratio of the populations of "old" and "young" erythrocytes in cows suffering from anemia, compared to healthy ones, but sick cows have a larger ($p < 0.001$) share of "mature" erythrocytes. The number of individual populations differs ($p < 0.001$), as it depends on the total number of erythrocytes.

Taking into account the above, we conducted a study of the blood of pregnant cows of the private agricultural enterprise of the Kitsman district of Chernivtsi region, depending on their age and physiological state.

¹⁴ Левченко В.І., Безух В.М., Сахнюк В.В. Доклінічний перебіг метаболічних хвороб. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2001. № 16. С. 115–120.

Table 3

**Population composition of erythrocytes in cows
with nutritional-deficiency anemia**

Parameter	Units of measurement	Healthy	With anemia	p<
Hemoglobin	g/l	95,1–109,9 100,7±0,70	67,9–89,4 82,7±1,14	0,001
Erythrocytes	T/l	5,00–5,98 5,4±0,06	3,40–4,85 4,26±0,081	0,001
“old” erythrocytes	%	10,0–15,9 13,4±0,28	10,2–15,9 12,6±0,33	0,1
	T/l	0,55–0,84 0,72±0,016	0,37–0,62 0,53±0,011	0,001
“mature” erythrocytes	%	38,6–42,4 40,0±0,22	39,2–71,4 42,4±0,22	0,001
	T/l	1,96–2,48 2,15±0,03	1,41–3,37 1,81±0,074	0,001
“young” erythrocytes	%	43,6–49,5 46,6±0,321	16,1–49,7 45,0±1,29	0,5
	T/l	2,21–2,83 2,50±0,037	0,76–2,38 1,92±0,07	0,001

Table 4

General clinical indicators of hematopoiesis in pregnant cows

Indicators	Lactation number							
	1st		2nd		3rd		6th	
	Months of pregnancy							
	5–7	8–9	5–7	8–9	5–7	8–9	5–7	8–9
Redbloodcells, T/l	3,4±0,06 3,0–4,1	3,1±0,03*** 2,9–3,2	3,6±0,04 3,3–4,1	3,7±0,07 3,3–4,2	3,1±0,02 2,9–3,4	3,2±0,05* 3,0–3,7	3,2±0,04 2,9–3,5	3,5±0,06*** 3,0–3,8
Hemoglobin, g/l	102,0±0,88 92,0–108,0	96,5±0,37*** 94,0–99,0	106,4±0,87 98,0–115,0	103,7±1,74 92,0–116,0	95,3±1,15 84,5–104,0	92,5±1,45 85,8–105,4	102,6±1,41 92,8–116,0	103,3±1,21 98,0–116,0
Hematocrit, %	28,0±0,33 25,0–31,0	27,0±0,52 24,0–31,0	28,5±0,32 25,0–31,0	27,2±0,53* 24,0–31,0	23,7±0,25 21,3–27,0	29,4±0,87*** 20,1–26,8	25,5±0,40 22,0–29,0	26,3±0,41 23,0–29,0
<i>MCH</i> , pg	30,0±0,41 26,3–34,0	31,6±0,23** 30,0–33,5	29,0±0,20 26,1–30,3	28,2±0,18** 26,8–29,7	30,7±0,25 28,2–32,4	29,4±0,87 26,5–34,0	32,2±0,35 29,6–36,0	29,8±0,46*** 27,0–33,3
<i>MCV</i> , µm ³	82,0±1,00 73,2–93,7	88,03±1,09*** 79,3–96,9	78,3±0,75 69,4–83,8	73,9±0,21*** 72,7–75,6	76,1±0,63 71,0–81,8	73,1±2,32 61,7–86,5	80,0±1,11 68,8–90,0	75,0±0,68* 70,3–79,4

Notes: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; ° p < 0,05; °° p < 0,01; °°° p < 0,001;
* – compared between months of pregnancy during lactation; ° – compared between lactation periods.

The analysis of indicators of hemoglobin content in the blood of dry cows shows that in the last months of pregnancy, there is a tendency to the indicator decrease in cows of the 2nd and 3rd lactations. In cows with 1st lactation at 8–9 months of gestation, the hemoglobin content was lower ($p < 0.001$; Table 3) than before the start¹⁵. The latter is obviously due to the fact that in cows with 1st pregnancy it causes stress. In cows of the sixth lactation, both lactating cows (5–7 months) and dry cows (8–9 months), the hemoglobin concentration does not differ among them and is within the physiological range.

The lowest average level of hemoglobin was found in cows of the third lactation on the 8th–9th (92.5 ± 1.45 g/l) month of gestation, as cows of this age had the highest level of milk productivity.

The amount of erythrocytes in pregnant lactating cows and dry cows and in none of the groups, compared to the periods of lactation and months of gestation, did not reach the lower limit of physiological range (5.0 T/l). Animals in the second lactation have the highest indicators of the number of erythrocytes (3.3–4.2 T/l). This indicator was the lowest in cows of the third lactation, both lactating and dry cows (3.1 ± 0.02 , 3.2 ± 0.05 T/l; Table 4).

This can be explained by the fact that cows in the 3rd lactation have the highest level of milk productivity, so by the time of the start, the number of erythrocytes was low. Starting from the 8th month of gestation, nutrients are used by the body for the growth and development of the fetus, and not for the production of milk, so the number of erythrocytes increased. Therefore, oligocythemia was established in cows, regardless of their age, lactation and gestation period.

The hematocrit value was low in all groups of studied cows: it reached a maximum of 31% and was less than the lower limit of the normal range (35%), regardless of age and month of gestation (Table 4).

During the pregnancy period, the saturation of erythrocytes with hemoglobin (*MCH*) in the cows of the studied groups was significantly higher than the normal value (15–20 pg), which is a sign of the development of hyperchromic anemia in lactating and dry cows (Table 4). As a rule, it is a consequence of hypocobaltosis.

The average volume of erythrocytes in different months of gestation and periods of lactation in cows was increased by 2–2.5 times, which is characteristic of macrocytosis (Table 4).

¹⁵ Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

At the same time, we studied the metabolism of iron, which deficiency is one of the causes of anemia in animals. We established that the concentration of iron in the blood serum of pregnant cows fluctuated within physiological normal range (Table 5).

Determining the content of ferrum in the blood serum gives an idea only about the level of its transport form in the blood plasma, which is related to transferrin. Therefore, to establish the nature of iron metabolism disorders, it is generally accepted to use, in addition to the level of serum iron, such tests as the total iron-binding capacity of the serum (TIBC), the latent iron-binding capacity (LIBC) of the blood serum, transferrin and its saturation with iron (Table 5).

On the basis of the analysis and biochemistry parameters of the pregnant cows blood there can be established that anemia detected in animals was not caused by the lack of iron because the level of transferring iron saturation was at the level 29.3 ± 1.2 – $38.2 \pm 1.3\%$, the concentration of transferrin – 2.25 ± 0.90 – 3.45 ± 0.15 g/l¹⁶.

The dynamics of the erythrogram indicates the development of hyperchromic macrocytic anemia in pregnant cows, which can be caused by a lack of cobalt, which stimulates erythrocytopoiesis, affecting the conversion of folic acid into tetrahydrofolic acid, which accelerates the maturation of erythrocytes.

In case of a lack of cyanocobalamin, this process is disrupted, because DNA synthesis in hematopoietic organs, in particular, in erythro- and normoblasts, is reduced, their division and maturation is delayed^{17 18}.

At the same time, the synthesis of hemoglobin was less disturbed, since this indicator is affected by copper and iron.

The lack of cobalt is also indicated by the results of the research of the feed microelements content, in which we noted a low content of Co (43.6%) and a high Fe (677.6%)¹⁹. Therefore, in order to clarify the

¹⁶ Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

¹⁷ Судаков М., Береза В., Погурський І. Гіпокобальтоз: діагностика і профілактика в біогеохімічних провінціях України. *Вет. медицина України*. 2000. № 8. С. 6–37.

¹⁸ Shcherbatyy, A., Slivinska, L., & Lukashchuk, B. Hypocobaltosis and hypocuprosis in pregnant mares in the western biogeochemical zone of Ukraine (distribution, diagnosis). *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2018. Vol. 1 (2). С. 11–14.

¹⁹ Слівінська Л.Г. Поживність кормів та мінеральний склад раціону тільних корів ПСП “Мамаївське” Чернівецької області. *Сільський господар*. 2006. № 11–12. С. 34–36.

etiologial factor of the anemia occurrence in pregnant cows at this farm, we conducted a study of the metabolism of cobalt and folic acid.

Table 5

Parameters of iron metabolism in pregnant cows

Months of lactation	Iron, M μ mol/l	TIBC, M μ mol/l	LIBC, M μ mol/l	Transferrin iron saturation, %	Transferrin, g/l
1 st lactation					
V	23,2 \pm 0,61	67,6 \pm 1,6	42,4 \pm 1,3	34,3 \pm 1,4	3,02 \pm 0,12
VI	21,1 \pm 0,63	71,9 \pm 1,9	48,8 \pm 1,4	29,3 \pm 1,2	3,21 \pm 0,13
VII	25,2 \pm 0,72	65,9 \pm 1,7	38,7 \pm 1,1	38,2 \pm 1,3	2,94 \pm 0,11
VIII	22,4 \pm 0,67	64,9 \pm 1,5	40,5 \pm 1,2	34,5 \pm 1,3	2,89 \pm 0,10
IX	25,1 \pm 0,74	77,3 \pm 2,0	50,2 \pm 1,4	32,5 \pm 1,2	3,45 \pm 0,15
2 nd lactation					
V	25,1 \pm 0,75	69,5 \pm 1,9	42,4 \pm 1,2	36,1 \pm 1,4	3,10 \pm 0,11
VI	21,3 \pm 0,64	69,7 \pm 2,0	46,4 \pm 1,3	30,6 \pm 1,1	3,11 \pm 0,10
VII	23,2 \pm 0,70	73,1 \pm 2,1	47,9 \pm 1,3	31,7 \pm 1,1	3,27 \pm 0,12
VIII	19,4 \pm 0,50	56,1 \pm 1,6	34,7 \pm 1,0	34,6 \pm 1,3	2,51 \pm 0,90
IX	24,2 \pm 0,68	74,3 \pm 1,9	48,1 \pm 1,2	32,6 \pm 1,2	3,32 \pm 0,13
3 rd lactation					
V	20,3 \pm 0,57	54,6 \pm 1,4	32,3 \pm 1,0	37,2 \pm 1,5	2,44 \pm 0,90
VI	18,4 \pm 0,49	52,8 \pm 1,3	32,4 \pm 0,9	34,8 \pm 1,4	2,36 \pm 0,80
VII	23,1 \pm 0,68	75,6 \pm 2,2	50,5 \pm 1,4	30,1 \pm 1,0	3,38 \pm 0,14
VIII	21,4 \pm 0,63	58,3 \pm 1,7	34,9 \pm 1,1	36,7 \pm 1,3	2,60 \pm 0,90
IX	18,5 \pm 0,51	50,4 \pm 1,2	29,9 \pm 0,9	36,7 \pm 1,4	2,25 \pm 0,90
6 th lactation					
V	19,4 \pm 0,66	60,2 \pm 1,6	38,8 \pm 1,1	32,0 \pm 1,2	2,69 \pm 0,90
VI	23,2 \pm 0,75	67,8 \pm 1,7	42,6 \pm 1,4	34,2 \pm 1,3	3,03 \pm 0,12
VII	17,8 \pm 0,51	51,3 \pm 1,4	31,5 \pm 1,2	34,7 \pm 1,3	2,29 \pm 0,10
VIII	20,1 \pm 0,80	64,7 \pm 1,8	42,6 \pm 1,3	31,1 \pm 1,1	2,89 \pm 0,14
IX	18,2 \pm 0,44	51,4 \pm 1,2	31,1 \pm 1,0	35,5 \pm 1,5	2,29 \pm 0,13

In cows of the 1st–3rd and 6th lactations in the conditions of the western biogeochemical zone, we established hypoplastic anemia, which is characterized by oligocythemia, hyperchromia, and macrocytosis. The content of iron and transferrin, transferrin iron saturation were within normal limits. This suggests that the primary cause of anemia is cobalt deficiency, not iron deficiency²⁰.

Soil research conducted by us in Lviv, Ternopil, Ivano-Frankivsk, Chernivtsi, and Volyn regions showed that the amount of Co was 3.6, respectively; 2.1; 2.3; 2.15 and 2.6 mg/kg for optimal – 7–30²¹

According to some authors, the content of mineral elements in grown forage crops does not necessarily reflect their presence in the soil cover. Complex mechanisms that control the distribution of microelements in the system "weather – soil – plant" do not always determine the correlation between the level of chemical elements in soils and plants. And yet, the content of cobalt in 1 kg of soil is less than 3 mg, causing its lack in plants. At the same time, according to the results we obtained, only in the soils of the Lviv region cobalt is more than 3 mg/kg. The assimilation of cobalt by plants is affected by soil pH: in alkaline soils, the mobility of cobalt and its absorption by plants decrease²².

Unlike cobalt, the effect of soil pH on cuprum uptake is much smaller, and yet it is more available to plants at low pH than at high pH²³. Our research established a low Cu content (optimally 2.5–4.0 mg/kg) in the soils of Lviv (0.68 mg/kg) and Volyn (0.79 mg/kg) regions. At the same time the content of the element corresponded to the optimal amount in the soils of Ternopil (3.62 mg/kg), Chernivtsi (2.9 mg/kg), and Ivano-Frankivsk (4.68 mg/kg) regions,

Pregnancy is the special condition of the animal body, during which the general metabolism of substances and energy increases due to the increase in the intensity of these processes in both the mother's and the fetus's body. During the calving period, the cow's body feels a special need

²⁰ Слівінська Л.Г. Еритроцитопоз та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

²¹ Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12. № 3 (45). С. 190–196.

²² House W.F. Bell A.W. Mineral accretion in the fetus and adnexa during late gestation in Holstein Cows. *J. Dairy Sci.* 2001. Vol. 84 (1). P. 225–232.

²³ Лизогуб М., Кондрахін І. Зв'язок вмісту міді та цинку в ланцюгу: ґрунт-корми-тварина. *Вет. медицина України*. 1997. № 5. С. 24.

for biogenic microelements. For example, in the first months of pregnancy (<100 days), approximately 0.5 mg of copper enters the fetus, placenta, and uterus, and at the end of pregnancy – 1.5-2 mg²⁴.

Complete and nutritionally balanced feeding of pregnant cows is a decisive factor in their productivity, as well as obtaining healthy offspring. In addition to basic nutrients, mineral nutrition is important, since most macro- and microelements are part of the organs and tissues of the animal body, directly affect metabolic processes and the state of hematopoiesis²⁵.

Therefore we conducted the analysis of the rations of pregnant cows during winter-stalling period, examined the feeds for the content of microelements at six farms, located in various biogeochemical zones of western region. Studies were conducted at dry cows of Ukrainian black- and red-pitted breed aged from 2 to 8 years old, productivity 6000-8000 kg.

In the structure of the diet of farms of the zones of the Western region (in terms of metabolic energy), the share of concentrated feeds is 19.4–20.3%, forage and succulent feeds, respectively, 23.9–38.1 and 41.8–56.2%.

The analysis of the rations of dry cows from farms during the winter-stalling period showed that they are mostly balanced in terms of nutrition, metabolic energy, sugar-protein ratio, but in all farms there is an excess of dry matter, fiber, iron and a lack of cobalt, copper, iodine and zinc.

The important stage of studying of the animals supply with nutrients and bioactive substances (BAS) is the analysis of their content in the ration dry matter 1 kg. The analysis of the studies results demonstrated the deficiency of the general amount of micro-elements, except for the iron and manganese, which is the basis for the development of microelementosis based on the lack of one or more of the five named vital elements, at the studied farms. However, it should be taken into account that micro-element deficiency can occur not only in those animals located in a certain biogeochemical zone, but also due to increased needs of the body during pregnancy, high milk productivity, and intensive use of animals in the conditions of industrial technology for the production of livestock products.

So, we found that the main reasons for the development of alimentary anemia in dry cows were the low content of Co, Cu and J in the vast

²⁴ House W.F. Bell A.W. Mineral accretion in the fetus and adnexa during late gestation in Holstein Cows. *J. Dairy Sci.* 2001. Vol. 84 (1). P. 225–232.

²⁵ Pernes G., Michelle C.F., Lancaster I.G., Murphy J.A. Fat for fuel: lipid metabolism in haematopoiesis. *Clin. Transl. Immunology.* 2019. Vol. 8 (12). P. 1098.

majority of rations, their low concentration in 1 kg of dry matter, and hence the insufficient level of their supply to the body. The concentration of cobalt is especially low: 2.5 times less (0.19–0.25 mg/kg) than the minimum (0.55 mg/kg).

The detected deficiency of essential microelements in feed requires additional introduction of appropriate microelements or special microelement premixes into the diet of animals.

Thus, the analysis of the provision of feed with microelements and their inclusion in the diet will allow to eliminate the deficiency and imbalance of microelements in the animal body, metabolic disorders and affect the productivity of animals.

2. Acid resistance and age-related erythrocytes composition in cows with nutritional-deficiency anemia

Postnatal development of animals is accompanied by structural and functional changes in organs and systems aimed at creating optimal conditions for the development of the organism. An important role in this process belongs to the blood system, one of the components of which are erythrocytes²⁶. However, until now, when studying erythrocytogenesis in human and veterinary medicine, the quantitative approach dominates, and the qualitative composition of the erythrocyte population, their resistance to mechanical, chemical, osmotic, isothermal, and other factors is studied extremely rarely. In the literature, there are reports on the peculiarities of erythrocyte formation and metabolism of erythroid cells of pigs, horses, foals and newborn calves, high-yielding cows due to pathologies of internal organs²⁷, mineral and lipid composition and properties of erythrocyte membranes due to D-hypovitaminosis, anemia and bronchopneumonia in calves.

As noted by literary sources, as cells age, their lipoproteins become depleted, the sulfhydryl and peroxidase activity of protoplasm decreases, and the content of histidine and lipids partially changes. In such cells, the intensity of lipid peroxidation increases, which leads to the development of destructive processes in plasma membranes and disruption of the transport system of cations and amino acids.

²⁶ Xia Q., Zhang Y., Li Z. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharm Sin B*. 2019. Vol. 9. P. 675–89.

²⁷ Левченко В.І., Сахнюк В.В., Москаленко В.П. Популяційний склад і властивості еритроцитів у високопродуктивних корів. *Вісник аграрної науки*. 2004. № 10. С. 41–44.

Therefore, the study of the functional state of the population composition and acid resistance of erythrocyte membranes during nutritional deficiency anemia in cows from different regions of the western region of Ukraine is relevant.

The analysis of the results of the fractionation of peripheral blood in the sucrose density gradient shows that the blood of dry cows of all regions consists mostly of populations of "old" and "mature" erythrocytes, the number of "young" is slightly less than half and on average was from 45.3 ± 0.52 to $48.4 \pm 0.43\%$ (Table 6).

The age composition of erythrocytes in the blood of pregnant cows in individual regions differs slightly. For example, the population of "old" erythrocytes is the largest in cows of Ivano-Frankivsk region ($14.2 \pm 0.39\%$), the smallest – in the cows of Lviv (11.8 ± 0.42) and Volyn ($11.9 \pm 0.42\%$) regions, but even in the cows of Ternopil region, the proportion of "old" erythrocytes ($12.6 \pm 0.43\%$) was probably ($p < 0.05$) lower than in Ivano-Frankivsk region.

At the same time, the share of "young" erythrocyte populations in cows of Ternopil region is 1.9% higher ($p < 0.05$) compared to Ivano-Frankivsk region²⁸.

A similar tendency was found in the analysis of the dynamics of the population composition of the blood of cows of Lviv region.

It is characterized by a probable ($p < 0.001$) decrease by 2.4% of the number of "old" cells (their content was $11.8 \pm 0.42\%$ on average) and an increase ($p < 0.01$) by 3.1% – "young" ($48.4 \pm 0.43\%$ compared to Ivano-Frankivsk region).

The dynamics of the population composition of erythrocytes of cows of Volyn region is characterized by a tendency of "old" erythrocytes decrease, but it probably did not differ from Ternopil and Lviv regions and was on average $11.9 \pm 0.42\%$, but the difference was probably smaller ($p < 0.05$) with Ivano-Frankivsk region.

The population of "young" erythrocytes had only a tendency to increase and amounted to an average of $46.4 \pm 0.90\%$.

The population of "mature" erythrocytes was characterized by stability in all regions and averaged $39.8 \pm 0.43\%$; 40.2 ± 0.29 ; 40.5 ± 0.39 ; $41.7 \pm 0.49\%$, respectively, in Lviv, Ternopil, Ivano-Frankivsk, and Rivne regions. There was a significant difference between the first and last regions ($p < 0.05$).

²⁸ Слівінська Л.Г. Структурно-функціональні властивості еритроцитів за анемії різної етіології. *Вісник Білоцерків. нац. ун-ту*. 2009. № 62. С. 81–87.

Таблиця 6

**Population composition of cows erythrocytes
in the farms of the western region**

Name of regions	Biometric indicator	“Old”		“Mature”		“Young”	
		%	Т/л	%	Т/л	%	Т/л
Lviv region (n=10)	Lim	10,2–14,1	0,37–0,89	37,8–41,7	1,45–2,76	45,9–50,3	1,79–3,14
	M±m	11,8±0,42	0,64±0,042	39,8±0,43	2,18±0,131	48,4±0,43	2,63±0,1209
Ternopil region (n=10)	Lim	10,7–14,8	0,48–0,91	38,7–41,4	1,69–2,41	44,6–49,5	1,94–2,79
	M±m	12,6±0,43	0,65±0,041	40,2±0,29	2,06±0,068	47,2±0,46	2,43±0,089
Ivano-Frankivsk region (n=10)	Lim	12,2–15,9	0,59–0,84	38,6–42,4	1,81–2,22	43,6–48,9	2,06–2,47
	M±m	14,2±0,39	0,72±0,028	40,5±0,39	2,04±0,038	45,3±0,52	2,30±0,047
Volyn region (n=10)	Lim	10,5–14,6	0,50–0,74	39,7–43,9	1,77–2,23	43,9–50,1	2,06–2,44
	M±m	11,9±0,42	0,58±0,025	41,7±0,49	2,03±0,042	46,4±0,90	2,25±0,044

In addition to the analysis by regions, we compared the population composition of erythrocytes depending on the level of hemoglobin and erythrocytes. In cows with anemia (Table 7), the share of the population of old erythrocytes did not differ from the indicator in hematologically ill ($p < 0.1$), but their absolute number was probably smaller (0.53 ± 0.011 T/l, compared to 0.72 ± 0.016 – in healthy people).

Table 7

**Population composition of erythrocytes
in cows with alimentary deficiency anemia**

Group of cows	Biometric indicator	“Old” erythrocytes	“Mature” erythrocytes	“Young” erythrocytes
Healthy	Lim	10,4–15,9	38,6–42,4	43,6–49,5
	M±m	13,4±0,28	40,0±0,22	46,6±0,34
Ill	Lim	10,2–15,9	40,2–46,5	40–48,7
	M±m	12,6±0,33	42,4±0,22	45,0±0,48
	p<	0,1	0,001	0,01

In cows suffering from anemia, the share of the population of "mature" erythrocytes increases (+2.4%), which indicates a more intensive maturation of them and their release into the bloodstream ($p < 0.001$). At the same time, the share of "young" erythrocytes in them is somewhat lower (by 1.6%; $p < 0.01$) than in healthy cows.

Due to the decrease in the total number of erythrocytes in the bloodstream of cows with anemia (4.7 ± 0.045 , compared to 5.5 ± 0.10 T/l

in healthy cows), the absolute number of erythrocytes in the population of "mature" and "young " erythrocytes is less than healthy erythrocytes.

The acid erythrogram, built on the determination of the distribution according to the resistance of peripheral blood erythrocytes to hemolysis, reflects the state of the blood system and reacts with natural changes to the departure of this system from equilibrium, i.e., mainly indicates the connection between the resistance and the age composition of erythrocytes²⁹.

The hemolysis of erythrocytes depends on the time required for the hemolytic to overcome the barrier of membrane impermeability, the rate of destruction of intracellular structures, and the time during which the mechanical strength of the membrane resists the increasing osmotic pressure inside the cell³⁰.

Since acid resistance depends on the age of erythrocytes, the dynamics of their acid resistance in farm cows have been studied. The erythrogram of dry cows of the Volyn region was characterized by a pronounced peak of hemolysis at the third minute, which was 15.9%. Haemolysis of erythrocytes was completed in 6.5 minutes, which is faster compared to Ternopil and Lviv regions, respectively, by 1.0 and 1.5 minutes (Fig.1), since the number of young erythrocytes is more significant in these regions, especially in Lviv region.

The analysis of the graphic image of the acid resistance of erythrocytes of dry cows of the Ivano-Frankivsk region shows that their principal peak came at 4 minutes; its height was 1.8% less than in the Volyn region and was 14.1%. Hemolysis of erythrocytes also ended at 6.5 minutes.

The output of the principal peak in the cows of the Ternopil region occurred at 4.5 minutes, and the height of the central peak was 2.0% lower, compared to the animals of the Ivano-Frankivsk region, by 3.8% – in the Volyn region, and was 12.1%. Hemolysis ended in 7.5 minutes.

Acid resistance of erythrocytes in animals of the Lviv region is characterized by a hemolysis peak of 12.1%. If the structure of the erythrogram in cows from the Lviv and Ternopil regions was similar, hemolysis was completed in these animals 1.0 minutes later than in cows from the Volyn and Ivano-Frankivsk regions.

²⁹ Paiano R.B., Birgel D.B., Birgel Junior E.H. Influence of peripartum on the erythrogram of Holstein dairy cows. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2020. Vol. 91. P. 1975.

³⁰ Köhne I. Haemolysis induced by mechanical circulatory support devices: unsolved problems. *Perfusion.* 2020. Vol. 35 (6). P. 474-483.

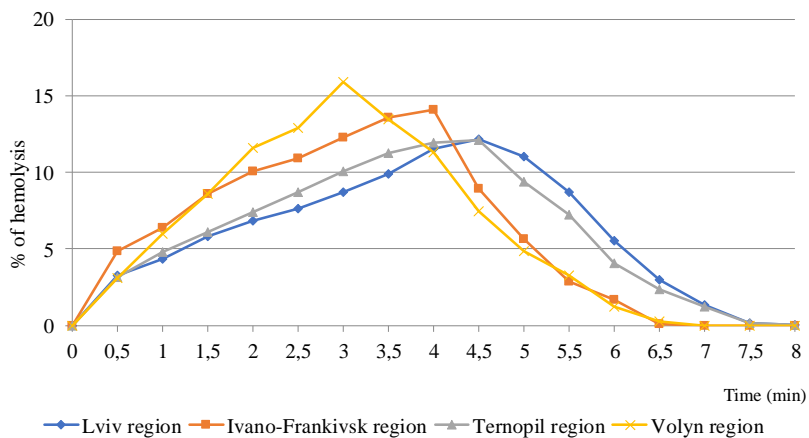


Fig. 1. Acid resistance of erythrocytes in healthy and sick cows with nutritional deficiency anemia

The reduction in hemolysis time depends on the resistance of erythrocytes to the hemolytic agent and, therefore, on the erythrocyte's age. Thus, the shift of the peak of the erythrogram to the right in the blood of cows of the Ternopil and Lviv regions indicates a high content in the vascular bed of the population of "young" erythrocytes, the most resistant to hemolysis.

In our opinion, the low content of "old" and probably higher "young" erythrocytes in the blood of cows of the Ternopil, Ivano-Frankivsk, and Lviv regions is a compensatory phenomenon. It is known that under hypoxia, a pathogenetic link to anemia, irritation of the bone marrow occurs, and young, immature erythrocytes enter the blood, which partially compensates for the lack of oxygen and excess carbon dioxide in the body of dry cows with nutritional deficiency anemia.

3. The content of trace elements and vitamin B₁₂ in the blood of cows with nutritional deficiency anemia

We have established a low content of several microelements in fodder and rations and cows' blood that participate in the body's metabolic processes. A decrease in the content of cobalt and copper in the blood of

cows is due to their insufficient content in the soil and feed³¹, as well as a violation of the ratio between individual trace elements and their antagonistic interactions in the body^{32 33}. In addition, their decrease may be related to body size and the lactation period in cows since part of the microelements is excreted with milk.

However, the western biogeochemical zone differs in the content of essential elements in soils, feed, and, as a result, in the body of cows. Therefore, we decided to summarize the results obtained in different areas and calculate confidence intervals for each element (copper, cobalt) and cyanocobalamin.

Copper plays an essential role in hematopoiesis. It enhances the mobilization of deposited Ferrum in the bone marrow, catalyzes its inclusion in the heme structure, and promotes the maturation of erythrocytes in the early stages of development³⁴. In addition, copper is part of oxidizing enzymes: ceruloplasmin, cytochrome oxidase, superoxide dismutase, galactose oxidase, and others, which catalyze individual stages of tissue respiration and participate in exchange processes, contribute to the protection of lipid membranes from peroxide oxidation³⁵. Therefore, for the western biogeochemical zone, it is essential to control the content of copper in diets and blood.

We investigated the amount of this bio element in the blood serum of 80 cows: 20 cows in each of the regions (Lviv, Ternopil, Ivano-Frankivsk, and Volyn). The average content of copper in all regions was $11.7 \pm 0.243 \mu\text{mol/l}$ with fluctuations of $10.7 \pm 0.37 - 12.4 \pm 0.63 \mu\text{mol/l}$ (Table 8). Cows from the Volyn region had the least amount of copper, while cows from the Lviv region had the most. The difference between their indicators is probable ($p < 0.05$). The same degree of probability of

³¹ Слівінська Л.Г. Поживність кормів та мінеральний склад раціону тільних корів ПСП “Мамаївське” Чернівецької області. *Сільський господар*. 2006. № 11–12. С. 34–36.

³² Jaskowski J. Desorpcja jonow miedzi w zroznicowanych warunkach glebowych. *Mikroelementy w rolnictwie*. 2002. Vol. 1. P. 83–88.

³³ Sharma M.C., Joshi C., Pathak N.N., Kaur H. Copper status and enzyme, hormone, vitamin and immune function in heifers. *Res. Vet. Sci.* 2005. Vol. 79 (2). P. 113–123.

³⁴ Сологуб Л.І., Антоняк Г.Л., Стефанишин О.М. Роль міді в організмі тварин. *Біологія тварин*. 2004. Т. 6. № 1–2. С. 64–76.

³⁵ Alagawany M., Elnesr S.S., Farag M.R., Tiwari R., Yattoo M.I., Karthik K., Michalak I., Dhama K. Nutritional significance of amino acids, vitamins and minerals as nutraceuticals in poultry production and health – a comprehensive review. *Vet Q.* 2020. Vol. 41 (1). P. 1–29.

the difference in copper content in cows of the Volyn and Ivano-Frankivsk regions. The copper content of cows from the Ternopil region did not differ from cows from other regions of the western region of Ukraine.

When determining the content of copper, we found that it was 24.5% lower than the lower limit of physiological fluctuations (12.6 – 18.4 $\mu\text{mol/l}$) in the blood of dry cows of the Volyn region and was on average $10.7 \pm 1.60 \mu\text{mol/l}$. The content of copper in the blood of experimental animals of the Lviv region ranged from 8.8 to 17.69 $\mu\text{mol/l}$, and in 15 cows (75%), it exceeded the minimum physiological limit (Table 8). In 19 (95%) cows from Ternopil and 17 (85%) from 20 Ivano-Frankivsk regions, the copper content was lower than 14.1 $\mu\text{mol/l}$. Therefore, we found a low trace element level in the blood of cows of the Volyn, Lviv, Ternopil, and Ivano-Frankivsk regions.

According to the literature³⁶, copper in the blood serum of cows should be 12.6–18.9 $\mu\text{mol/l}$ (according to others – 14.1–17.3 $\mu\text{mol/l}$). If we take into account even the minimum indicator (12.6 $\mu\text{mol/l}$), then we found a decrease in the content of copper in the blood in 58 cows out of 80 (72.5%), the largest – in Volyn (90%), the least – in Lviv (55 %) regions.

Thus, on a rather significant herd of cows, we established hypocupremia in 72.5% of cows, which is one of the causes of nutritional deficiency anemia.

The value of the mean square deviation (r) for copper is $\pm 1.8 \mu\text{mol/l}$, but only in 56.2% of cows are its limits included in these intervals; at the same time, in the confidence intervals $M \pm 2\sigma$ – 100% of cows (8, 2 – 15.3 $\mu\text{mol/l}$). Thus, for the western biogeochemical zone, copper fluctuations can be 8.2 – 15.3 $\mu\text{mol/l}$ (11.7 ± 0.24).

The content of cobalt in different regions differed slightly and was in the range from 0.18 to 0.61 $\mu\text{mol/l}$ (on average 0.38 ± 0.011), that is, within limits much smaller than the literature values (0.50 – 0.85 $\mu\text{mol/l}$). The least amount of cobalt and copper was found in cows from the Volyn region ($0.31 \pm 0.019 \mu\text{mol/l}$). In the rest of the regions' cows, the cobalt content difference was probable. In the blood of the cows of the Ternopil region, cobalt was probably ($p < 0.05$) more compared to the indicator in the cows not only of the Volyn region but also of the Lviv and Ivano-Frankivsk regions (Table 8).

³⁶ Влізлю В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. №. 1–2. С. 41–62.

Table 8

**The content of cobalt, copper, and vitamin B₁₂ in the blood
of dry feeding cows on the farms of the western region of Ukraine**

Indicator	Biometric indicator	Regions			
		Volyn, n=20	Lviv, n=20	Ivano-Frankivsk, n=20	Ternopil, n=20
Cuprum, μmol/l	Lim M±m	8,19–13,98 10,7±0,37	8,85–17,69 12,4±0,63*	9,45–15,19 11,9±0,41	8,61–14,72 11,7±0,38
Cobalt, μmol/l	Lim M±m	0,18–0,45 0,31±0,019	0,22–0,54 0,38±0,021*	0,20–0,48 0,37±0,018*	0,31–0,61 0,44±0,017**
B ₁₂ ng/l	Lim M±m	154–241 204,0±5,03	179–290 220,0±7,16	191–312 232,3±7,44	204–386 259,3±10,19

Notes: p< – compared to indicators in the Volyn region, *p<0.05; **p<0.01.

When analyzing individual indicators, we established a low level of cobalt in cows of all regions.

The lowest level of cobalt was in the blood of cows in the Volyn region. Thus, if the physiological limit of cobalt content in the blood plasma of cattle is in the range from 0.50 to 0.85 μmol/l, then in 20 experimental cows of the Volyn region (100%), its level was lower than 0.50 μmol/l, on average for the group was only 0.31±0.019 μmol/l; in 50% of cows, it was less than this indicator.

In experimental cows of the Lviv region, the cobalt content was on average 0.38±0.021 μmol/l, and in only two animals (10%), it reached the lower limit of physiological fluctuations (0.5 μmol/l); in 7 animals (35%) it the content was 1.5 times lower. Therefore, hypocobaltosis is established in 90% of cows.

In the blood of cows of the Ivano-Frankivsk region, the level of cobalt fluctuated within the range of 0.20–0.48 μmol/l and, on average, was 0.37±0.018, which is 27.5% below the minimum standard limit. In all 20 cows, cobalt is less than 0.5 μmol/l.

This indicator was the highest in the blood of dry cows of the Ternopil region – on average 0.44±0.017 μmol/l, although it was within the physiological range in only two cows. Therefore, hypocobaltosis is established in 90% of cows in the Lviv and Ternopil regions and 100% in the Ivano-Frankivsk and Volyn regions.

Calculations of the mean square deviation (σ) obtained from the results of the study of 80 cows showed that the confidence limits of cobalt within $M \pm \sigma$ should be 0.28 – 0.48 $\mu\text{mol/l}$, $M \pm 2\sigma$ – 0.18 – 0.58 $\mu\text{mol/l}$. These limits cover 78.8 and 98.8% of cows in the western regions of Ukraine, respectively.

The experimental results obtained by us are confirmed by calculations and testify to the inadequate supply of cobalt to cows. The average cobalt content ($0.38 \pm 0.022 \mu\text{mol/l}$) is less than the minimum (0.5 $\mu\text{mol/l}$).

Simultaneously, cobalt in the body is used in many vital processes: synthesis of vitamin B₁₂ and hematopoiesis. Insufficient cobalt supply with feed leads to a violation of the microbial synthesis of cyanocobalamin in the antrum and insufficient absorption into the blood, which causes a negative nitrogen balance and, ultimately, the development of anemia. With a lack of vitamin B₁₂, the conversion of folic acid into its metabolically active form – tetrahydrofolic acid is disrupted, which leads to a decrease in DNA synthesis in erythro- and normoblasts, their release and maturation are delayed, and this contributes to the transformation of normoblastic erythrocytopoiesis into megaloblastic^{37 38}. That is why hyperchromic anemia and macrocytosis develop with cobalt deficiency.

According to our results, the vitamin B₁₂ in the blood ranged from 154 to 386 pg/ml (or 154 – 386 ng/l) and averaged $230.0 \pm 4.36 \text{ pg/ml}$. The lowest amount of cyanocobalamin in the blood of cows of the Volyn region ($204.0 \pm 5.03 \text{ ng/l}$).

In the blood of cows from the Lviv region, only a trend towards an increase in the content of cyanocobalamin (7.8%) was observed, while in the Ivano-Frankivsk and Ternopil regions – a probably higher amount of vitamin B₁₂, which, to some extent, correlates with the increase in the concentration of cobalt in the cows of the latter two areas.

The analysis of the data we received shows that in the Volyn region, there were 100% of cows with a cyanocobalamin content of less than 250 pg/ml, in the Lviv region – 15 out of 20 (75%), Ivano-Frankivsk region – 14 (70%), Ternopil region – 9 (45%); out of 80 examined cows, 58 (72.5%) had a low vitamin B₁₂.

³⁷ Судаков М., Береза В., Погурський І. Гіпокобальтоз: діагностика і профілактика в біогеохімічних провінціях України. *Вет. медицина України*. 2000. № 8. С. 36–37.

³⁸ Infante M., Leoni M., Caprio M., Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B₁₂ deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021. Vol. 12 (7). P. 916-931.

Cobalt is necessary for synthesizing vitamin B₁₂, which contains 4% of the bio element. According to the literature³⁹, ruminants use cobalt inefficiently to synthesize cyanocobalamin. With a deficiency of cobalt in the diet, the synthesis of the biologically active form of vitamin B₁₂ is 15% of the total number of compounds containing this element and with an acceptable content in the diet – 3%^{40 41}. In addition, absorption of vitamin B₁₂ in ruminants is only 3–5% of the dose used. Therefore, it is pretty logical to determine the correlation between the content of cobalt and vitamin B₁₂ in the blood of dry cows. Our calculations showed that the correlation coefficient for 80 cows from 4 regions is positive and is +0.67, including for Volyn and Ternopil regions – 0.98, Lviv – 0.81, and only for cows from the Ivano-Frankivsk region – low degree correlation (+ 0.36). A direct relationship with a high degree of probability was established between the content of cobalt and vitamin B₁₂ in the blood of cows in 4 regions (p<0.001).

Thus, our research has shown that the soils and fodder of the Western biogeochemical zone have a low content of certain essential trace elements, especially cobalt, copper, and zinc. The biggest shortage is cobalt. There is especially little of it in 1 kg of dry matter of the ration of SVC "Ukraine" – 0.19 mg (if necessary – 0.55–0.80). Accordingly, animal diets have a significant deficiency of these trace elements. Availability of copper is 65.5–82.2%, zinc – 40–51.8%, cobalt – 34.5–45.4%, iodine – 43.6–65.4%.

At the same time, there is a significant surplus of Ferrum in the rations of cows of all farms where the work was carried out (supply 677.6; 844.2; 769; 848.8; 774.2; 669.6%), its high concentration in 1 kg of dry substances – 314.8; 399; 382; 405; 337; 306 mg), which is 3.8–5.1 times greater than the maximum (80 mg/kg). According to the literature, the absorption of other essential trace elements (zinc and

³⁹ González-Montaña J.R., Escalera-Valente F., Alonso A.J., Lomillos J.M., Robles R., Alonso M.E. Relationship between Vitamin B₁₂ and Cobalt Metabolism in Domestic Ruminant. *An Update. Animals (Basel)*. 2020. Vol. 10 (10), P. 1855.

⁴⁰ Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

⁴¹ Паска М.З., Личук М.Г. Фізіолого-біохімічні критерії обміну кобальту та вітаміну В₁₂ у телят. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2009. Т. 11. № 3-2 (42). С. 123–126.

copper) may be impaired at a concentration of 250-500 mg of Ferrum in 1 kg of dry matter⁴².

Thus, it was essential to find out the content of trace elements in the third link – the blood of animals. We performed this work on 80 cows in four regions of Ukraine. A reduced level of copper was found in the blood of 75% of cows in the Lviv region, 95% in the Ternopil region, 85% in the Ivano-Frankivsk region, and 100% in the Volyn region; cobalt, respectively, in 90%; 90; 100 and 100%. In turn, cobalt deficiency causes a decrease in the synthesis of cyanocobalamin in the body. A positive correlation ($r=+0.67$) was established between these indicators, exceptionally high ($r=0.98$) in cows from Volyn and Ternopil and Lviv ($r=0.81$) regions.

Our analysis of the morphological composition of blood and the content of microelements (Fe, Co, and Cu) in 160 cows showed that the low level of cobalt and copper is a problem in the entire Western region of Ukraine. Therefore, we analyzed the relationship between microelements' content and hematopoiesis indicators. For this purpose, 160 cows were divided into two groups: in one – cows suffering from anemia ($n=84$), in the other – hematologically healthy cows ($n=76$).

The content of copper among hematologically healthy cows ranged from 10.5 to 15.6 $\mu\text{mol/l}$ (12.4 ± 0.19), cobalt – 0.292–0.514 $\mu\text{mol/l}$ (0.413 ± 0.013) (Table 9).

Table 9

**The content of cobalt and copper
in nutritional deficiency anemia, $\mu\text{mol/l}$**

	Biometric indicator	Healthy (n=76)	Patients with anemia (n=84)	p<
Cobalt	Lim	0,292–0,514	0,223–0,480	
	M±m	0,413±0,013	0,326±0,017	0,001
Cuprum	Lim	10,5–15,6	9,3–14,15	
	M±m	12,4±0,19	10,86±0,24	0,001

⁴² Паска М.З., Личук М.Г. Метаболічні реакції організму бугайців поліської м'ясної породи залежно від типів вищої нервової діяльності при згодовуванні кормової добавки «Мікроліповіт». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2014. Т. 16. № 2 (59). С. 271–277.

In 47 cows out of 76 (61.8%), copper was less than 12.6 $\mu\text{mol/l}$ – the amount considered to be the minimum limit of the norm. The cobalt content in 74 cows (97.4%) was below the physiological limit (0.50 $\mu\text{mol/l}$). Therefore, even in cows with a hemoglobin content and several erythrocytes within physiological limits, the level of both microelements does not correspond to the indicators that, according to the literature, are optimal⁴³.

In anemic cows, the content of both essential trace elements was probably ($p < 0.001$) lower: copper by 12.4% and cobalt by 21.1%. Only in 8 cows out of 84 (9.5%) the copper content was at the lower limit of normal but did not exceed 14 $\mu\text{mol/l}$, and the cobalt level was more significant than 0.4 $\mu\text{mol/l}$ but less than 0.5 $\mu\text{mol/l}$. 11 cows (13.1%). Therefore, in cows suffering from anemia, the level of both MEs is probably lower ($p < 0.001$) than in healthy cows (according to the hemoglobin content and the number of erythrocytes).

We calculated the correlation coefficients between the content of Co and Cu and indicators of hematopoiesis. In hematologically healthy cows, a high positive correlation was established between the content of cobalt and hemoglobin ($r = 0.795$) and the hematocrit value ($r = 0.637$), and a moderate correlation between the content of cobalt and the number of erythrocytes ($r = 0.453$) and the average volume of erythrocytes ($r = 0.480$). Copper content correlates positively with the number of erythrocytes ($r = 0.697$) and hematocrit value ($r = 0.669$), the correlation with hemoglobin content is of a low degree ($r = 0.383$).

In anemic cows, the cobalt content did not correlate with the hemoglobin content, the number of erythrocytes, the hematocrit value, and the average volume of erythrocytes.

4. Lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in cows with nutritional deficiency anemia

Active forms of oxygen (AFO) are standard products of metabolic processes in the body of animals. Superoxide (O_2^-) and hydrogen peroxide (H_2O_2) are products and substrates in some enzymatic reactions⁴⁴. Under

⁴³ Влізлю В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

⁴⁴ Shcherbatyy, A.R., Slivinska, L.G., Gutyj, B.V., Fedorovych, V.L., Lukashchuk, B.O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Iss. 1. P.87–91.

certain conditions, harmful forms of oxygen (free radicals and their metabolites) are formed in the body of animals and humans⁴⁵. A small amount of AFO (3%) in the body of animals is formed under physiological conditions in the process of metabolism. However, when the action of pro-oxidant factors exceeds the activity of the antioxidant defense system, increased formation of AFO in the animal body leads to "oxidative" stress.

Among the reactions in which AFO participates in the living system (interaction with lipids, proteins, nucleic acids, and other organic compounds), interaction with proteins is of great importance since post-translational modifications of these protein molecules are one of the links in the mechanism of AFO influence on intracellular metabolism⁴⁶.

According to the literature, antioxidant protection in the body of cows largely depends on their physiological state, in particular, on the stage of pregnancy. Such features are due to changes in the hormonal status and metabolic stress in the body of cows during the calving period, especially before calving⁴⁷. This leads to an increase in free radical processes, which negatively affects the physiological state of animals and the development of the fetus⁴⁸.

In recent years, POL indicators have been widely used in diagnosing various pathologies in animals because the course of any pathological process in the body depends on its intensity. According to modern ideas, POL is considered, on the one hand, as a physiological process in the animal body that ensures the renewal of cell membranes, and on the other hand, as a violation of the state of the antioxidant defense system (ADS), which causes destructive processes at the cellular level⁴⁹.

⁴⁵ Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Nachak, Y., Shcherbaty, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Krushelnytska, O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian journal of Ecology*. 2017. Vol. 7 (4). P. 589-596.

⁴⁶ Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

⁴⁷ Rahdar A., Hasanein P., Bilal M., Beyzaei H., Kyzas G.Z. Quercetin-loaded F127 nanomicelles: Antioxidant activity and protection against renal injury induced by gentamicin in rats. *Life Sci*. 2021. Vol. 276. P. 119420.

⁴⁸ Слипанюк О.В., Антоняк Г.Л., Сологуб Л.І. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний статус у крові корів у останній місяць тільності. *Біологія тварин*. 2000. № 2(2). С. 83–86.

⁴⁹ Зінко Г.О. Пероксидно-окисні процеси та стан системи антиоксидантного захисту у телят за гастроентериту. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2017. № 83. С. 86–90.

The ADS system, one of the animal body's critical regulatory systems, counteracts the POL processes, thus causing the preservation of the structural characteristics of membranes. ADS is a complex of non-enzymatic antioxidants and specialized antioxidant enzymes. Superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO) is particularly important among enzymatic antioxidants. SOD is one of the first links in the mechanisms of cell protection against the harmful effects of active forms of oxygen, neutralizing the superoxide radical, which is the starting point in several free radical transformations. GPO reduces hydrogen peroxide and lipid hydroperoxides^{50 51}.

Erythrocytes are characterized by high activity of SOD and GPO [480, 481], where the primary source of superoxide radical is the autooxidation of oxyhemoglobin with the formation of methemoglobin, since for erythrocytes to perform their primary function – oxygen transport – it is necessary to prevent the accumulation of products of free radical reactions in these cells⁵².

Based on the above, the next stage of the work was the study of the role of POL processes in the blood of cows and the study of the effect of oxidative stress on the level of SOD and GPO activity in erythrocytes of cows with nutritional deficiency anemia.

According to our research, the concentration of lipid hydroperoxides in the blood plasma of cows with anemia in the studied regions was almost at the same level and was, on average, 1.71 ± 0.059 ; 1.69 ± 0.042 ; 1.61 ± 0.038 and 1.65 ± 0.040 Units. E 480/ml, respectively (Table 9).

An important indicator that characterizes the intensity of POL in the blood of animals is the study of the level of diene conjugates (DC). The concentration of DC in cows from different regions of the Western region of Ukraine differed slightly and ranged from 8.46 to 14.45 $\mu\text{mol/l}$ (on average 10.6 ± 0.15). Cows from the Ivano-Frankivsk region had the lowest

⁵⁰ Gutyj B., Stybel V., Darmohray L., Lavryshyn Y., Turko I., Hachak Y., Shcherbaty A., Bushueva I., Parchenko V., Kaplaushenko A., Krushelnytska O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian journal of Ecology*. 2017. Vol. 7 (4). P. 589–596.

⁵¹ Shcherbaty A.R., Slivinska L.G., Gutyj B.V., Fedorovych V.L., Lukashchuk, B.O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10 (1). P. 87–91.

⁵² Slivinska L. G., Shcherbaty A. R., Lukashchuk B. O. & Gutyj, B. V. The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11 (2). P. 237–242.

average DC index, but it differed significantly ($p<0.05$) only from the similar one among cows from the Ternopil region (8.1%).

The concentration of malondialdehyde (MDA) – the end product of POL – in anemic cows of the Ternopil region averaged 7.1 ± 0.40 nmol/ml and probably did not differ from the indicators in animals from the Ivano-Frankivsk, Volyn and Lviv regions.

It should be noted that the processes characteristic of oxidative stress occur in the body of dry-feeding cows since the lipid products' lipid content in fat cows' blood reflects the general state of peroxide processes in their tissues.

Table 10

Indicators of the state of the POL-ADS system in dry feeding cows

Indicators of the systems POL-ADS	Biometric indicator	Regions			
		Lviv n=20	Ternopil n=20	Ivano-Frankivsk n=20	Volyn n=20
GPL, Un. E 480/ ml	Lim	1,25–2,35	1,32–1,95	1,36–1,88	1,35–1,98
	M±m	1,71±0,059	1,69±0,042	1,61±0,038	1,65±0,039
DC, µmol/l	Lim	8,78–13,63	9,53–14,45	8,46–12,64	8,53–13,12
	M±m	10,87±0,291	11,04±0,288	10,11±0,287	10,38±0,319
MDA, µmol/l	Lim	4,13–9,38	4,56–10,12	4,24–9,38	4,56–10,38
	M±m	6,9±0,39	7,1±0,40	6,5±0,36	6,7±0,35
SOD, % block. react/1 g Hb	Lim	0,265–0,395	0,271–0,416	0,245–0,395	0,285–0,412
	M±m	0,332±0,009	0,343±0,011	0,337±0,010	0,351±0,008
GPO, µmol/ min GSH for 1g Hb	Lim	245,0–405,0	275,0–424,0	281,0–386,0	289,0–405,0
	M±m	327,1±10,52	346,2±10,06	333,7±8,28	348,04±8,24

The POL indicators we obtained in the body of dry-feeding cows in the investigated farms of the western region of Ukraine coincide with the results of O.V. Slypanyuk with co-authors, who claim that increased POL processes have a negative effect on the physiological state of deep-bodied cows⁵³. Indicators of MDA concentration are significantly different from those given in clinically healthy cows L.H. Ulko⁵⁴, who notes that their

⁵³ Слипняк О.В. Антоняк Г.Л., Сологуб Л.І. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний статус у крові корів у останній місяць тільності. *Біологія тварин*. 2000. № 2 (2). С. 83–86.

⁵⁴ Улько Л.Г. Антиоксидантний статус корів при кетозі. *Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту*. 2004. № 7 (12). С. 151–153.

MDA content was on average $2.24 \pm 0.19 \mu\text{mol/l}$; n patients with ketosis, it was 5.96 ± 0.24 and even $7.54 \pm 0.63 \mu\text{mol/l}$. Therefore, in cows suffering from anemia, POL processes increase, and their level is similar to indicators for ketosis.

The antioxidant protection system protects the animal body from AFO and its metabolism of toxic products, which includes three levels. The first level is responsible for preventing the formation of free radicals. It consists of three fractions: SOD, GSH, and catalase. Thus, the activity of SOD in the erythrocytes of sick cows in the farms of the studied regions ranged from 0.245 to 0.416 % block-react/1 g of Hb. We did not establish a potential difference in the activity of SOD in cows from different regions: the lowest average indicator was found in cows from the Lviv region, the highest in the Volyn region (0.332 ± 0.009 and 0.351 ± 0.008 % block-react/1 g of N). The activity of GPO of erythrocytes is the highest (348.04 $\mu\text{mol/min}$. GSH per 1 g of Hb) in cows of the Volyn region. However, the difference in the average value of GPO activity between the groups of cows in the areas studied was implausible because there were both hematologically healthy and anemic cows. Therefore, we compared the indicators of POL and ADS in cows of these two groups (Table 11).

Table 11

**Indicators of POL and ADS
in cows with nutritional deficiency anemia**

№	Indicator	Unit of measurement	Hematologically healthy	Patients with anemia	p<
1	GPL	Un. E 480/ml	1,25–1,58 $1,45 \pm 0,096$	1,58–2,35 $1,84 \pm 0,034$	0,001
2	DC	$\mu\text{mol/l}$	8,46–10,46 $9,23 \pm 0,57$	9,69–14,45 $11,80 \pm 0,23$	0,001
3	MDA	nmol/l	4,13–6,12 $4,97 \pm 0,12$	5,97–10,38 $8,25 \pm 0,24$	0,001
4	SOD	% block react./1 ² Hb	0,245–0,347 $0,29 \pm 0,0044$	0,32–0,42 $0,38 \pm 0,0044$	0,001
5	GPO	$\mu\text{mol/min}$ GSH for 1 gr Hb	245–337 $289 \pm 4,40$	327–424 $377 \pm 4,80$	0,001

As can be seen from the results presented in Table 9, the number of POL products in the blood increases, especially DC and MDA (by 20.2 and 66.0%, respectively).

To restore the disturbed balance in cows with nutritional deficiency anemia, the activity of ADS enzymes increases: SOD and GPO – by 1.3 times ($p < 0.001$). We established a direct correlation dependence of a medium degree between SOD and GPL ($r = 0.6659$), a high degree – between SOD activity and the concentration of DC and MDA ($r = 0.828$ and 0.875 , respectively), as well as GPO and GPL ($r = 0.696$), GPO and DC and MDA ($r = 0.855$ and 0.837 , respectively).

Calculations of the correlation coefficient confirm that the ADS mechanism functions are sufficiently high in nutritional deficiency anemia.

Therefore, both the intensity of peroxide processes and the activity of the antioxidant defense system increase in the body of cows suffering from nutritional deficiency anemia.

CONCLUSIONS

After conducting studies in Lviv, Ternopil, Ivano-Frankivsk, Volyn, Rivne and Chernivtsi regions, anemia was diagnosed in 84 from 160 (52.5 %) cows, moreover, the combination of oligochromemia and oligocythemia was found in 57 cows (35.6 %), only oligochromemia – in 25 (15.6 %), oligocythemia – in 2 (3 %).

The main cause of nutritional-deficiency anemia in cows from the above areas were insufficient supply of raw and digestible protein, cobalt and cuprum (34.5–45.4 and 65.5–82.2 % respectively), low concentration of trace elements in 1 kg of dry matter of the diet (respectively 0.19–0.25 and 5.9–7.4 mg).

Hemoglobin content in patients with alimentary-deficiency anemia of cows was in the range of 67.9–94.3 g/l (84.9 ± 0.59), the number of erythrocytes–3.4–5.8 T/l ($4.74, 7 \pm 0,045$).

Anemia in most cows is normochromic (84.5 %) and normocytic (92.24 %), less often – hyper- (9.5 %) or hypochromic (6 %) and macrocytic (4.76 %).

In the blood of cows with alimentary-deficiency anemia, low content of Cobalt (0.18–0.61 $\mu\text{mol/l}$), Cuprum (8.19–19–15.19 $\mu\text{mol/l}$) and cyanocobalamin (154–386 ng/l) were established; for norms 0,50–0,85; 12.6–18.9 $\mu\text{mol/l}$ and 300–600 ng/l.

A direct correlative relationship has been established between the content of cyanocobalamin and cobalt ($r = +0.67$).

Nutritional-deficiency anemia is accompanied by increased of lipid peroxidation (LPO): the content of diene conjugates (DC), lipid hydroperoxides (LHP) and malonic dialdehyde (MDA) increases in the blood and increases the activity of antioxidant protection enzymes – superoxide-dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO).

A direct correlative relationship has been established between SOD activity and LHP content ($r = 0.6659$), SOD and DC and MDA ($r = 0.828$ and 0.875 , respectively), as well as between GPO and LHP ($r = 0.696$), GPO and DC and MDA ($r = 0.855$ and 0.837).

SUMMARY

The results of the research on the alimentary-deficient anemias spread in cows, based on the amount of erythrocytopoiesis in cows of the western biogeochemical zone of Ukraine; the specific etiological factors, microelemental and B12 vitamin composition of blood; populational structure of erythrocytes; state of POL and AOD are presented in the monograph.

Found that the main reasons for the development of alimentary anemia in dry cows were the low content of Co, Cu and J in the vast majority of rations, their low concentration in 1 kg of dry matter, and hence the insufficient level of their supply to the body. The concentration of cobalt is especially low: 2.5 times less ($0.19\text{--}0.25$ mg/kg) than the minimum (0.55 mg/kg).

The analysis of the results of the fractionation of peripheral blood in the sucrose density gradient shows that the blood of dry cows of all regions consists mostly of populations of "old" and "mature" erythrocytes, the number of "young" is slightly less than half and on average was from 45.3 ± 0.52 to $48.4\pm 0.43\%$.

In cows suffering from anemia, the share of the population of "mature" erythrocytes increases ($+2.4\%$), which indicates a more intensive maturation of them and their release into the bloodstream ($p < 0.001$). At the same time, the share of "young" erythrocytes in them is somewhat lower (by 1.6% ; $p < 0.01$) than in healthy cows.

Since acid resistance depends on the age of erythrocytes, the dynamics of their acid resistance in farm cows have been studied. The erythrogram of dry cows of the Volyn region was characterized by a pronounced peak of hemolysis at the third minute, which was 15.9% . Hemolysis of erythrocytes was completed in 6.5 minutes, which is faster compared to Ternopil and Lviv regions, respectively, by 1.0 and 1.5 minutes (Fig.1),

since the number of young erythrocytes is more significant in these regions, especially in Lviv region.

Our analysis of the morphological composition of blood and the content of microelements (Fe, Co, and Cu) in 160 cows showed that the low level of cobalt and copper is a problem in the entire Western region of Ukraine.

In anemic cows, the content of both essential trace elements was probably ($p < 0.001$) lower: copper by 12.4% and cobalt by 21.1%. In cows suffering from anemia, the level of both MEs is probably lower ($p < 0.001$) than in healthy cows (according to the hemoglobin content and the number of erythrocytes).

According to our research, both the intensity of peroxide processes and the activity of the antioxidant defense system increase in the body of cows suffering from nutritional deficiency anemia.

Bibliography

1. Сукманський О.І., Улизько С.І. Визначення поняття і класифікація анемії. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2000. № 13 (2). С. 161–164.

2. Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12, № 3 (1). С. 190–196.

3. Слівінська Л.Г., Щербатий А.Р. Діагностика мікроелементозів корів у західній біогеохімічній зоні України. *Вет. медицина України*. 2013. № 4 (206). С. 25–28.

4. Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. № 8 (1–2). С. 41–62.

5. Слівінська, Л.Г., Демидюк С.К., Щербатий А.Р. Синдроматика та стан метаболічних процесів у корів за мікроелементозів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2017. Т. 19. № 78. С. 182–186.

6. Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної*

медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. 2010. Т.12. № 3 (45). С. 190–196.

7. Hejna M., Gottardo D., Baldi A., Dell’Orto V., Cheli F., Zaninelli M., Rossi L. Review: Nutritional Ecology of Heavy Metals. *Animal*. 2018. Vol. 12. P. 2156–2170.

8. Goff J.P. Invited Review: Mineral Absorption Mechanisms, Mineral Interactions That Affect Acid–Base and Antioxidant Status, and Diet Considerations to Improve Mineral Status. *J. Dairy Sci.* 2018. Vol. 101. P. 2763–2813.

9. Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

10. Spears J.W. Kegley E.B., Mullis Z.A. Bioavailability of cooperfer from tribasic copper chloride and cooperfer sulfate in growing cattle. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2004. Vol. 116 (1–2). P. 1–13.

11. El-Sisy, G. A., A. M. A. Abdel-Razek, A. A. Younis, A. M. Ghallab, and M. S. S. Abdou. Effect of dietary zinc or Selenium supplementation on some reproductive hormone levels in male Baladi Goats. *Global Vet.* 2008. Vol. 2 (2). P. 46–50.

12. Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12. № 3 (45). С. 190–196.

13. Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

14. Левченко В.І., Безух В.М., Сахнюк В.В. Доклінічний перебіг метаболічних хвороб. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2001. № 16. С. 115–120.

15. Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

16. Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

17. Судаков М., Береза В., Погурський І. Гіпокобальтоз: діагностика і профілактика в біогеохімічних провінціях України. *Vet. медицина України*. 2000. № 8. С. 6–37.

18. Shcherbatyy, A., Slivinska, L., & Lukashchuk, B. Hypocobaltosis and hypocuprosis in pregnant mares in the western biogeochemical zone of Ukraine (distribution, diagnosis). *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2018. Vol. 1 (2). С. 11-14.

19.Слівінська Л.Г. Поживність кормів та мінеральний склад раціону тільних корів ПСП “Мамаївське” Чернівецької області. *Сільський господар*. 2006. № 11–12. С. 34–36.

20.Слівінська Л.Г. Еритроцитопоез та обмін заліза у тільних корів. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. 2006. № 40. С. 182–188.

21.Левченко В.І., Слівінська Л.Г. Поширення аліментарно-дефіцитної анемії у корів у Західних областях України. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12. № 3 (45). С. 190–196.

22.House W.F. Bell A.W. Mineral accretion in the fetus and adnexa during late gestation in Holstein Cows. *J. Dairy Sci.* 2001. Vol. 84 (1). P. 225–232.

23.Лизогуб М., Кондрахін І. Зв’язок вмісту міді та цинку в ланцюгу: ґрунт-корми-тварина. *Вет. медицина України*. 1997. № 5. С. 24.

24.House W.F. Bell A.W. Mineral accretion in the fetus and adnexa during late gestation in Holstein Cows. *J. Dairy Sci.* 2001. Vol. 84 (1). P. 225–232.

25.Pernes G., Michelle C.F., Lancaster I.G., Murphy J.A. Fat for fuel: lipid metabolism in haematopoiesis. *Clin. Transl. Immunology*. 2019. Vol. 8 (12). P. 1098.

26.Xia Q., Zhang Y., Li Z. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharm Sin B*. 2019. Vol. 9. P. 675–89.

27.Левченко В.І., Сахнюк В.В., Москаленко В.П. Популяційний склад і властивості еритроцитів у високопродуктивних корів. *Вісник аграрної науки*. 2004. № 10. С. 41–44.

28.Слівінська Л.Г. Структурно-функціональні властивості еритроцитів за анемії різної етіології. *Вісник Білоцерків. нац. ун-ту*. 2009. № 62. С. 81–87.

29.Paiano R.B., Birgel D.B., Birgel Junior E.H. Influence of peripartum on the erythrogram of Holstein dairy cows. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2020. Vol. 91. P. 1975.

30.Köhne I. Haemolysis induced by mechanical circulatory support devices: unsolved problems. *Perfusion*. 2020. Vol. 35 (6). P. 474-483.

31.Слівінська Л.Г. Поживність кормів та мінеральний склад раціону тільних корів ПСП “Мамаївське” Чернівецької області. *Сільський господар*. 2006. № 11–12. С. 34–36.

32. Jaskowski J. Desorption of copper ions in differentiated soil conditions. *Mikroelementy w rolnictwie*. 2002. Vol. 1. P. 83–88.

33. Sharma M.C., Joshi C., Pathak N.N., Kaur H. Copper status and enzyme, hormone, vitamin and immune function in heifers. *Res. Vet. Sci.* 2005. Vol. 79 (2). P. 113–123.

34. Сологуб Л.І., Антоняк Г.Л., Стефанишин О.М. Роль міді в організмі тварин. *Біологія тварин*. 2004. Т. 6. № 1–2. С. 64–76.

35. Alagawany M., Elnesr S.S., Farag M.R., Tiwari R., Yattoo M.I., Karthik K., Michalak I., Dhama K. Nutritional significance of amino acids, vitamins and minerals as nutraceuticals in poultry production and health – a comprehensive review. *Vet Q.* 2020. Vol. 41 (1). P. 1–29.

36. Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

37. Судаков М., Береза В., Погурський І. Гіпокобальтоз: діагностика і профілактика в біогеохімічних провінціях України. *Vet. медицина України*. 2000. № 8. С. 36–37.

38. Infante M., Leoni M., Caprio M., Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B₁₂ deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021. Vol. 12 (7). P. 916–931.

39. González-Montaña J.R., Escalera-Valente F., Alonso A.J., Lomillos J.M., Robles R., Alonso M.E. Relationship between Vitamin B₁₂ and Cobalt Metabolism in Domestic Ruminant. *An Update. Animals (Basel)*. 2020. Vol. 10 (10), P. 1855.

40. Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

41. Паска М.З., Личук М.Г. Фізіолого-біохімічні критерії обміну кобальту та вітаміну В₁₂ у телят. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2009. Т. 11. № 3-2 (42). С. 123–126.

42. Паска М.З., Личук М.Г. Метаболічні реакції організму бугайців поліської м'ясної породи залежно від типів вищої нервової діяльності при згодовуванні кормової добавки «Мікроліповіт». *Науковий вісник Львівського національного університету*

ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. 2014. Т. 16. № 2 (59). С. 271–277.

43. Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

44. Shcherbatyy, A.R., Slivinska, L.G., Gutyj, B.V., Fedorovych, V.L., Lukashchuk, B.O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Iss. 1. P.87–91.

45. Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Nachak, Y., Shcherbatyy, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Krushelnytska, O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian journal of Ecology*. 2017. Vol. 7 (4). P. 589–596.

46. Влізло В.В., Сологуб Л.І., Янович В.Г., Антоняк Г.Л., Янович Д.О. Біохімічні основи нормування мінерального живлення великої рогатої худоби. 2. Мікроелементи. *Біологія тварин*. 2006. Т. 8. № 1–2. С. 41–62.

47. Rahdar A., Hasanein P., Bilal M., Beyzaei H., Kyzas G.Z. Quercetin-loaded F127 nanomicelles: Antioxidant activity and protection against renal injury induced by gentamicin in rats. *Life Sci*. 2021. Vol. 276. P. 119420.

48. Слипанюк О.В., Антоняк Г.Л., Сологуб Л.І. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний статус у крові корів у останній місяць тільності. *Біологія тварин*. 2000. № 2(2). С. 83–86.

49. Зінко Г.О. Пероксидно-окисні процеси та стан системи антиоксидантного захисту у телят за гастроентериту. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2017. № 83. С. 86–90.

50. Gutyj B., Stybel V., Darmohray L., Lavryshyn Y., Turko I., Nachak Y., Shcherbatyy A., Bushueva I., Parchenko V., Kaplaushenko A., Krushelnytska O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian journal of Ecology*. 2017. Vol. 7 (4). P. 589–596.

51. Shcherbatyy A.R., Slivinska L.G., Gutyj B.V., Fedorovych V.L., Lukashchuk, B.O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10 (1). P. 87–91.

52. Slivinska L. G., Shcherbaty A. R., Lukashchuk B. O. & Gutyj, B. V. The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11 (2). P. 237–242.

53. Слипанюк О.В. Антоняк Г.Л., Сологуб Л.І. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний статус у крові корів у останній місяць тільності. *Біологія тварин*. 2000. № 2 (2). С. 83–86.

54. Улько Л.Г. Антиоксидантний статус корів при кетозі. *Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту*. 2004. № 7 (12). С. 151–153.

Information about the authors:

Slivinska Lyubov Grygorivna,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the department of animal internal diseases
and clinical diagnostics

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

Lychuk Mykola Grygorovych,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Animal Internal Diseases
and Clinical Diagnostics

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

Shcherbatyi Andrii Romanovych,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Animal Internal Diseases
and Clinical Diagnostics

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

ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ КИШЕЧНИКА ТА ЙОГО БРИЖИ

Тибінка А. М.

ВСТУП

Трофічний комплекс тканин та органів представлений судинами мікроциркуляторного русла та нервовими структурами, через які забезпечуються регуляторно-трофічні впливи автономної нервової системи¹. Цей процес здійснюється шляхом регуляції числа функціонуючих капілярів та визначається енергетичними потребами тканин. У стані спокою кількість функціонуючих капілярів в органі зменшується, а під час навантаження – зростає. При цьому, в регуляції мікросудинного тонуусу виділяють два варіанти симпатичної ритмічної активності: високочастотну (тонічну) та низькочастотну (коливальну)².

Кожний орган залежно від його структури, функціонального призначення та розвитку характеризується своєю особливою ангиоархітектонікою. Для кишки, як трубкаподібного органа, загальний принцип розподілення судин полягає в тому, що паралельно довгій осі кишки з одного її боку проходить артерія, від якої відходять поперечні гілки, що кільцеподібно охоплюють орган. Структурні компоненти органного кровоносного русла в цілому і особливо його мікроциркуляторного відділу, виконують чітко визначені функції (розподіляючу, обмінну, збиральну), які направлені на забезпечення оптимальних параметрів кровопостачання певного регіону чи органа³.

Визначальне місце в розвитку, кровопостачанні та функціонуванні кишечника займає його брижа. Довший час брижу вважали

¹ Колісник П. Ф. Трофічний комплекс тканин: визначення, будова, функція, патологічні зміни. *Вісник морфології*. 2000. № 1. С. 107–108.

² Мороз В. М., Колісник П. Ф. Експериментальне дослідження структури та функції трофічного комплексу тканин. *Вісник морфології*. 2002. № 1. С. 1–3.

³ Geboes K., Geboes K. P., Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001. Vol. 15, No 1. P. 1–14. doi: 10.1053/bega.2000.0152

структурою, функція якої полягала лише у формуванні простої опори для органів черевної порожнини. Проте, численні дослідження змусили переглянути її роль у формуванні морфофункціональної стабільності цього регіону. У структурі брижі описано ряд транспортерів (монокарбоксилатний транспортер-1 (МСТ-1), транспортер органічних катіонів-3 (ОСТ-3), транспортери сечовини А (УТ-А) і В (УТ-В), натрій-залежний бікарбонатний транспортер (NBCn1)). Активно вивчається роль брижі у всмоктуванні, розподілі, метаболізмі та виведенні різних хімічних сполук, зокрема ліків. Не менш цікавим є з'ясування участі брижі в перебігу окремих захворювань. На основі цього, брижу тепер розглядають як окрему морфологічну одиницю – окремий орган⁴⁵.

Про форму та розміри брижі свідчить співвідношення між довжиною її кореня та довжиною тіла. Даний показник характеризується позитивною динамікою по мірі ускладнення загальної організації живих організмів. Наближаючись до стінки кишки і проникаючи у неї, брижові артерії постійно діляться на дрібніші судини, серед яких виділяють: головні гілки – кінцеві гілки – кишкові артерії – прямі артерії – артерії ворсинок – капіляри. При цьому, проходить постійне зниження їх радіусу та прогресивне зростання загального перерізу судин⁶⁷.

1. Кровопостачання брижі кишечника

Живлення кишечника забезпечують брижові артерії, що є відгалуженням черевної аорти. Структура краніальної брижової артерії щурів 28 тижневого віку характеризується наступними морфометричними показниками: загальна площа стінки судини – $15,9 \pm 0,8 \times 10^4$ мкм²; площа просвіту – $28,0 \pm 2,3 \times 10^4$ мкм²; сукупна

⁴ Argikar A. A., Argikar U. A. The mesentery: an ADME perspective on a 'new' organ. *Drug Metabolism Reviews*. 2018. No 50(3). P. 398–405. doi: 10.1080/03602532.2018.1484756

⁵ Coffey J. C., O'Leary D. P. The mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2016. No 1(3). P. 238–247. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7

⁶ Kigata T., Ikegami R., Shibata, H. Macroscopic anatomical study of the distribution of the cranial mesenteric artery to the intestine in the rabbit. *Anatomical Science International*. 2018. No. 93. P. 291–298. doi: 10.1007/s12565-017-0411-0

⁷ Lima V. M., Souza Rezende A. L., Ferreira J. R., Pereira K. F. Distribution of mesenteric cranial artery in the small intestine of *Procyon cancrivorus* (Cuvier, 1798) (Mammalia, Procyonidae). *Acta Scientiarum. Biological Sciences*. 2010. Vol. 32, No. 2. P. 175–179. doi: 10.4025/actasciobiolsci.v32i2.5839

площа внутрішньої та середньої оболонок – $8.9 \pm 0.5 \times 10^3$ мкм²; кількість шарів м'язових клітин в складі м'язової оболонки – 6.39 ± 0.27 ; площа адвентиції – $6.9 \pm 0.4 \times 10^4$ мкм²⁸.

Функціональні характеристики брижових артерій та вен мають певні відмінності, які обумовлені структурою їх м'язової оболонки. У артеріальній стінці, порівняно з венозною, налічується більша кількість, щільніше розташованих шарів міоцитів. Артеріальна та венозна судини також відрізняються різними рівнями експресії скоротливих білків. Обидві судини містять схожу кількість важкого ланцюга міозину, легкого ланцюга міозину та кальпоніну. Поряд з тим, артерія містила більшу кількість кальдесмону. На фоні однакового вмісту тропоміозину в обох судинах, в артерії переважала його альфа-ізоформа, а в вені – бета-ізоформа⁹.

Усі судини кишечника поділяють на дві основні функціональні групи: одна належить до “власне брижового” судинного русла кишки і забезпечує трофічні потреби брижі. Інша група судин належить до “кишкових” і прямує до стінки кишки, у якій і галузиться. Поряд з тим “кишкові” артерії є основним джерелом “власне брижових” судин. Дві, поряд розташовані, кишкові артерії, біля стінки кишки, дихотомічно діляться і їх гілки з одного боку анастомозують між собою, а з іншого – з такими ж гілками сусідніх кишкових артерій. У результаті цього формується цілий ряд анастомозів, який стелиться по брижовому краю кишки¹⁰.

Кількість власне брижових судин залежить від особливостей розташування кишкових артерій та довжини брижі. Власне брижові судини за своєю топографією є надто не постійними та досить тонкими. Діаметр найбільших судин не перевищує 1 мм. Власне брижові вени в основному повторюють хід аналогічних артерій і впадають в основні стовбури кишкових вен¹¹.

⁸ Lee R. M. K. W., Garfield R. E., Forrest J. B., Daniel E. E. Morphometric study of structural changes in the mesenteric blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels*. 1983. No 20. P. 57–71. doi: 10.1159/000158460

⁹ Yamboliev I. A., Ward S. M., Mutafova-Yambolieva, V. N. Canine mesenteric artery and vein convey no difference in the content of major contractile proteins. *BMC Physiology* 2. 2002. No 17. P. 1–10. doi: 10.1186/1472-6793-2-17

¹⁰ Estruc T. M.; Nascimento R. M.; Siston N. M.; Mencialha R.; Abidu-Figueiredo M. Origin and main branches of the cranial and caudal mesenteric arteries in the New Zealand rabbit. *Journal of Morphological Sciences*. 2015. Vol.32, No 3. P. 143–148. doi: 10.4322/jms.081714

¹¹ Zweifach B. W. The microcirculation in the intestinal mesentery. *Microvascular Research*. 1973. Vol. 5, No 3. P. 363–367. doi: 10.1016/0026-2862(73)90051-4

Різні види брижових судин характеризуються різною проникністю своєї стінки. Так, дрібні молекули, на зразок водорозчинного барвника флуоресцеїн-натрію (FlNa) (MW 340), проникають з кровоносного русла в периваскулярну тканину з мінімальною затримкою в будь якій ділянці судини. Проходження через судинну стінку великих молекул, на зразок білків сироватки крові (MW > 60 000), відбувається лише в певних ділянках кровоносного русла (місцях виходу) та сильно залежить від діаметру судини¹²

Капілярна сітка брижі представлена петлями різної форми: округлими, овальними, трикутними, багатокутними. У ділянках жирових відкладень капіляри розташовані в 2-3 шари між жировими комірками. При цьому артеріола, що відходить від кишкової артерії може дихотомічно ділитися, або віддавати 10-12 метартеріол, здебільшого від однієї своєї сторони. Кінець цієї артеріоли впадає у венулу, чи ділиться на капіляри. Від метартеріол відходять прекапіляри, початок яких оточений сфінктером і які здебільшого діляться на капіляри. Інколи метартеріоли чи прекапіляри напряду впадають у венозне русло, формуючи артеріолярно-венулярний анастомоз. Капіляри впадають у венули, а ті у вени. Характерною особливістю мікроциркуляторного русла брижі є його загальний вигляд у формі петлі¹³. Уздовж цього мікроциркуляторного русла зміна швидкості мікрокровотоку є невеликою і найбільше проявляється при переході артеріол у капіляри та капілярів у венули¹⁴. Співвідношення між прекапілярним та посткапілярним опором є ключовим моментом мікроциркуляції, оскільки воно визначає процеси фільтрації та реабсорбції тобто траскапілярний обмін¹⁵.

¹² Gahm T., Reinhardt E. R., Witte S. Analysis of the wall permeability of blood vessels in the rat mesentery. *Research in Experimental Medicine*. 1984. No 184. P. 1–15. doi: 10.1007/BF01852217

¹³ Chambers R., Zweifach B. W. Topography and function of the mesenteric capillary circulation. *American Journal of Anatomy*. 1944. Vol. 75, No 2. P. 173–205. doi:10.1002/aja.1000750204

¹⁴ Zweifach B. W., Lipowsky H. H. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. III. Microvascular hemodynamics of cat mesentery and rabbit omentum. *Circulation research*. 1977. Vol. 41, No. 3. P. 380–390. doi: 10.1161/01.res.41.3.380

¹⁵ Pradhan R. K., Chakravarthy V. S. Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review. *Acta Physiologica*. 2010. No 2. P. 193–218. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02198.x

Гілки власне брижових артерій направляються до стінок кишкових артерій, лімфатичних вузлів, жирової клітковини, очеревини. Висхідні та нисхідні стовбури власне брижових судин з'єднуються між собою у ланцюги анастомозів. Біля основи брижі окремі судини виходять у клітковину заочеревинного простору. Більш густа сітка власне брижових судин та їх поперечна направленість по відношенню до кишкових судин, спостерігається при більш щільному розміщенні останніх та короткій брижі. І навпаки при довгій брижі та менш щільному розташуванню кишкових судин, власне брижові судини частіше направлені вздовж них. Найбільш густа сітка власне брижових судин міститься біля основи брижі та навколо кишкових артерій. Власне брижові судини мають певні відмінності в різних частинах брижі. Так у брижі тонкої кишки їх сітка є більш густою, вони мають менший калібр і формують більше анастомозів, порівняно з судинами у брижі товстої кишки¹⁶.

Онтогенетичне формування мікроциркуляторного русла брижі починається в окремих її сегментах. Спочатку з'являються окремі артеріо-венулярні петлі, в середині яких можна побачити капіляри. Згодом формується розгалужена сітка капілярів, кількість артеріол та венул зростає, збільшується також і їх діаметр. Процес формування судин власне брижового русла тісно пов'язаний із віковим зростанням площі їх брижових сегментів¹⁷. Судинорозширювальні механізми брижових судин формуються раніше їх судинозвужувальних механізмів¹⁸.

Зміна умов зовнішнього та внутрішнього середовища організму чи їх експериментальне моделювання (гіпоксія¹⁹, фармакологічна стимуляція²⁰), обумовлюють формування морфологічних реакцій з

¹⁶ Hagspiel K. D., Norton P. T. Abdominal aorta and mesenteric vessels. *Magnetic Resonance Angiography*. New York, 2012. P. 269–281. doi: 10.1007/978-1-4419-1686-0_20

¹⁷ Byrnes K. G., McDermott K., Coffey J. C. Development of mesenteric tissues. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2019. Vol. 92. P. 55–62. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.10.005

¹⁸ Moonen R. M., Villamor E. Developmental changes in mesenteric artery reactivity in embryonic and newly hatched chicks. *Journal of Comparative Physiology B*. 2011. Vol. 181. P. 1063–1073. doi: 10.1007/s00360-011-0589-8

¹⁹ Gooden B. A. The effect of hypoxia on vasoconstrictor responses of isolated mesenteric arterial vasculature from chicken and duckling. *Comparative Biochemistry and Physiology C*. 1980. Vol. 67. P. 219–222. doi: 10.1016/0306-4492(80)90022-2

²⁰ Gooden B. A. A comparison in vitro of the vasoconstrictor responses of the mesenteric arterial vasculature from the chicken and the duckling to nervous

боку судин мікроциркуляторного русла брижі, що мають фазовий характер. Фаза адаптації, яка характеризується функціональними реакціями судин змінюється їх компенсаторною перебудовою та формуванням нового структурного рівня мікроциркуляторних показників. Посилення обмінних порушень призводить до порушення морфологічних механізмів та розвитку патологічних змін, характерних для фази декомпенсації. Це проявляється у зниженні діаметру судин, збільшенню відстані між капілярами та зменшенні площі капілярної сітки.

Супутниками судин часто є нервові стовбури, або пучки тонких волокон, які можуть не мати жодного зв'язку з суднами. Проте часто від цих нервових структур відгалужуються гілки і направляються до зовнішньої оболонки судин де утворюють сильно розвинене периваскулярне сплетення²¹. Ступінь розвитку останнього залежить від вираженості м'язової оболонки судин. Від периваскулярного сплетення відходять тонкі пучки чи окремі нервові волокна, що проходять через зовнішню оболонку судини, багаторазово діляться і вливаються у вузькопетлясту нервову сітку, основна маса якої розташована на межі між зовнішньою та м'язовою оболонками. При цьому, вказані скупчення нервових волокон проявляють функціональну єдність та спільно утворюють дифузну сітку, яка тягнеться вздовж судини і постійно галузиться, переходячи в її гілки²². У стінці вен нервові волокна розташовані більш рихлою та широкопетлястою сіткою, яка інколи виявляється і під внутрішньою оболонкою судин²³. Хоча, інші дослідники²⁴ отримали протилежні результати. Згідно їх даних щільність нервових волокон у венах є

stimulation and to noradrenaline. *British Journal of Pharmacology*. 1980. Vol. 68, No 2. P.263–273. doi: 10.1111/j.1476-5381.1980.tb10415.x

²¹ Ball R. A., Sautter J. H., Katter M. S. Morphological characteristics of the anterior mesenteric artery of fowl. *The Anatomical Record*. 1963. Vol. 146. P. 251–255. doi: 10.1002/ar.1091460311

²² Bolton T. B. Electrical properties and constants of longitudinal muscle from the avian anterior mesenteric artery. *Journal of Vascular Research*. 1974. Vol. 11, No 1–2. P. 65–78. doi: 10.1159/000158000

²³ Bobalova J., Ward S. M., Keef K. D., Mutafova-Yambolieva V. N. Cotransmission from sympathetic vasoconstrictor neurons: differences in guinea-pig mesenteric artery and vein. *Autonomic Neuroscience*. 2000. Vol. 86. P. 18–29. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00203-4

²⁴ Birch D. J., Turmaine M., Boulos P. B., Burnstock G. Sympathetic innervation of human mesenteric artery and vein. *Journal of Vascular Research*. 2008. Vol. 45, No 4. P. 323–232. doi: 10.1159/000119095

значно більшою ніж в артеріях (227 проти 41 мм²). У венах нервові волокна розподілені по всій товщині м'язової оболонки та щільно прилягають до міоцитів. Відстань між ними становить не більше ніж 50 нм. У артеріях нервові волокна розташовуються на межі між зовнішньою та середньою оболонками судинної стінки та на більшій відстані від міоцитів (2000 нм). Ці відмінності можна пояснити видовими відмінностями.

У брижі голуба серед нервових волокон, які формують адренергічні нервові сплетення навколо судин трапляються як безм'якушеві, так і м'якушеві. По всій довжині адренергічних волокон спостерігалися виражені варикозні розширення з депонованими катехоламінами²⁵.

Структура нервових сплетень брижових судин пов'язана з особливостями життя тварин. Так, середня щільність норадренергічної іннервації брижової артерії та її первинних гілок у каченят виявилася відповідно в 1,7 і 2,4 рази більшою, ніж у курчат. Максимальне зниження швидкості кровотоку, спричинене внутрішньо судинним введенням норадреналіну, було значно вищим у каченяти, ніж у курчат. Такі функціональні відмінності пояснюються сильним звуженням судин в брижі каченят, з метою збереження кисню під час пірнання²⁶.

Ще одна особливість птахів полягає у тому, що м'язова оболонка їх передньої брижової артерії крім адренергічних волокон містить також і холінергічні. У ссавців в цій же ділянці було виявлено лише адренергічну іннервацію. При цьому, поздовжній шар м'язової оболонки іннервується збуджуючими холінергічними та гальмівними адренергічними нервами. Циркулярний шар іннервується адренергічними судинозвужувальними нервами. Холінергічних нервів у ньому не виявлено. Вказані особливості вказують на більш виражений вплив на судинну стінку зі сторони симпатичного відділу автономної нервової системи²⁷.

²⁵ Kuder T. Nowak E., Szczyrkowski A. The Intermesenteric Plexus in the Pigeon (*Columba livia* GM). *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2001. Vol. 30, No 2. P. 85–88. doi: 10.1111/j.1439-0264.2001.00300.x

²⁶ Gooden B. A. A comparison in vitro of the vasoconstrictor responses of the mesenteric arterial vasculature from the chicken and the duckling to nervous stimulation and to noradrenaline. *British Journal of Pharmacology*. 1980. Vol. 68, No 2. P. 263–273. doi: 10.1111/j.1476-5381.1980.tb10415.x

²⁷ Bell C. Indirect cholinergic vasomotor control of intestinal blood flow in the domestic chicken. *The Journal of Physiology*. 1969. Vol. 205, No 2. P. 317–327. doi: 10.1113/jphysiol.1969.sp008967

Назагал, підвищення тонусу симпатичних волокон апарату травлення призводить до констрикції артеріальних та венозних судин. Це обумовлює збільшення капілярного гідростатичного тиску та зміщення транскапілярного обміну в сторону фільтрації внутрішньосудинної рідини у екстравазальний простір²⁸.

Іннервація різних ділянок однієї судини може суттєво відрізнятися. При цьому, виявляють ділянки підвищеної щільності адренергічних волокон, які відповідають місцям розташування прекапілярних сфінктерів. Нервово-м'язові з'єднання в судинах брижі за структурою подібні до тих що виявляють в скелетних м'язах та мають вигляд варикозних потовщень²⁹.

По мірі наближення до кишкової стінки кількість і товщина нервових волокон, що супроводжують окрему артерію суттєво зменшується. Поступове зниження кількості волокон великого калібру пов'язане з біфуркаційним поділом артерій та їх нервових сплетінь, а також з виходом цих волокон за межі сплетінь в тканини брижі і формування ними чутливих закінчень. Даний процес супроводжується зміною співвідношення між кількістю м'якушевих та безм'якушевих волокон в складі периартеріальних нервових сплетень³⁰.

Крім нервових волокон у зовнішній оболонці судин, а також самій брижі розташована значна кількість різних видів рецепторів, які задіяні в складних регуляторних механізмах як самої брижі, так і кишечника. Значна частина цих механізмів опосередковується через зміну показників артеріального та венозного кровотоку³¹.

Розвиток нервових елементів брижових артерій характеризується тим, що під час пренатального розвитку вони спочатку мають вигляд

²⁸ Kreulen D. L. Properties of the venous and arterial innervation in the mesentery. *Journal of Smooth Muscle Research*. 2003. Vol. 39, No 6. P. 269–279. doi: 10.1540/jsmr.39.269

²⁹ Klemm M. F., Van Helden D. F., Luff S. E. Ultrastructural analysis of sympathetic neuromuscular junctions on mesenteric veins of the guinea pig. *Journal of Comparative Neurology*. 1993. No 334(1). P.159–167. doi: 10.1002/cne.903340113

³⁰ Yokomizo A., Takatori S., Hashikawa-Hobara N., Mitsuhiro G., Kawasaki H. Characterization of perivascular nerve distribution in rat mesenteric small arteries. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015. Vol. 38, No 11. P. 1757–1764. doi: 10.1248/bpb.b15-00461

³¹ Itoh T., Kitamura K., Kuriyama H. Roles of extrajunctional receptors in the response of guinea-pig mesenteric and rat tail arteries to adrenergic nerves. *The Journal of Physiology*. 1983. No 345. P. 409–422. doi: 10.1113/jphysiol.1983.sp014985

тонких стовбурів, які складаються лише з безм'якушевих волокон. Рецепторний апарат у цей період має просту будову і також складається з тонких безм'якушевих волокон, які губляться серед клітин зовнішньої та середньої оболонки стінки артерії, ділячись, при цьому, на кілька коротких терміналей. Далі починаються формуватися рецепторні закінчення (інкапсульовані та не інкапсульовані). У постнатальний період розвитку проходить прогресивне наростання кількості мієлінових волокон у нервових сплетеннях брижових судин³².

Під час проведення власних досліджень, вивчено вплив типологічних особливостей автономного тонуусу в організмі курей-несучок кросу "Іза-Браун" на особливості кровопостачання їх тонкої кишки. При цьому, всіх досліджених птахів розділили на дві групи: курей-симпатотоніків – птахи з чітко домінуючим тонуусом симпатичних центрів та курей-симпато-нормотоніків – птахи, симпатичний тонуус яких є незначно домінуючим, зі схильністю до нормотонії.

Шляхом морфометричного дослідження кишкових артерій³³ встановлено, що в курей-симпатотоніків кількість таких судин, які йшли до дванадцятипалої кишки ($29,5 \pm 0,96$ судин) була на 4,3 артерії ($P < 0,05$) більшою порівняно з птахами, що мали симпато-нормотонічний баланс автономного тонуусу ($25,2 \pm 0,66$ судин.). Це узгоджувалося з даними інших науковців³⁴, які доводили, що при переважанні в організмі автономного контуру управління, тобто парасимпатичних впливів, регуляція регіонального кровотоку більшою мірою проходить на рівні артерій, а при домінуванні центрального контуру, тобто симпатичних центрів, – на рівні судин мікроциркуляторного русла.

При порівнянні показників дванадцятипалої кишки з аналогічними показниками порожньої кишки встановлено, що в

³² Cowen T. Haven A. J., Wen-Qin C., Gallen D. D., Franc F., Burnstock G. Development and ageing of perivascular adrenergic nerves in the rabbit. A quantitative fluorescence histochemical study using image analysis. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1982. № 5(3). P. 317–336. doi: 10.1016/0165-1838(82)90074-1

³³ Тибінка А. М. Кількісно-морфометрична характеристика артерій тонкої кишки курей, обумовлена типологією автономних впливів. *Вісник державного агрокологічного університету*. Житомир, 2007. № 2(19). С. 172–176.

³⁴ Hashmi S., Khattab A., Ehrenpreis E. D. Physiology of the Mesenteric Circulation. *The Mesenteric Organ in Health and Disease*. New York, 2021. P. 107–119. doi: 10.1007/978-3-030-71963-0_13

останній з одного боку спостерігалось суттєво менше число кишкових артерій в обох групах птахів, а з іншого боку, відмічалась протилежна залежність кількості кишкових артерій від тонузу автономних центрів. Відповідно до цього, кури із високим симпатичним тонузом ($16,5 \pm 0,65$ судин) на 2,7 артерій ($P < 0,05$) поступалися птахам з нормотонічним нахилом автономного балансу ($19,2 \pm 0,66$ судин). Виявлені особливості зв'язку між кількістю кишкових артерій дванадцятипалої і порожньої кишок та типом автономного тонузу вказували на специфіку регуляції кровопостачання окремих ділянок тонкої кишки, що, очевидно, було необхідним пристосуванням для забезпечення стабільності внутрішнього середовища цього регіону.

Для кращого розуміння суті виявлених відмінностей кровосного русла досліджуваних кишок, отримані результати порівняли з показниками довжини цих кишок³⁵. Встановлено, що більшій довжині дванадцятипалої кишки у курей-симпатотоніків відповідала більша кількість її кишкових артерій. І навпаки менша кількість артеріальних судин порожньої кишки у курей симпато-нормотоніків поєднувалася з коротшою довжиною цієї кишки. Тому, вираховане, співвідношення між довжиною дванадцятипалої і порожньої кишок та кількістю їх кишкових артерій, в обох групах птахів відрізнялося значно менше ніж абсолютні величини цих показників. У дванадцятипалої кишки співвідношення між її довжиною та кількістю кишкових артерій у курей-симпатотоніків становило 0,85, що було на 0,08 меншим ніж у симпато-нормотоніків (0,93). У порожньої кишки дане співвідношення різко зростало і становило у курей-симпатотоніків – 5,53, а у симпато-нормотоніків – 5,13. Різниця між типами також збільшилася до 0,4, але вже на користь курей симпатотонічним типом автономної регуляції. Отже, за даним показником ні один з типів автономної регуляції не мав переваги в обох кишках. Також помітно, що типологічні особливості автономного тонузу проявлялися і у збільшенні вказаного співвідношення при переході від дванадцятипалої до порожньої кишки. Так у курей-СТ дане співвідношення зростало на 4,68, а у СТ-НТ – на 4,20. Тобто у дванадцятипалій кишці на одну кишкову

³⁵ Тибінка А. М. Співвідношення між морфометричними показниками кишечнику курей, обумовлене типологією автономної регуляції функцій. *Наука та практика: інновація* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Полтава, 4-8 червня 2007 р. Полтава, 2007. С. 104–106.

артерію припадала значно менша ділянка кишкової стінки ніж у порожній кишці. Проте, вказана відмінність могла компенсуватися різним діаметром та довжиною галуження кишкових артерій в різних кишках.

Отже, кожний тип автономної регуляції, підтримуючи, відповідний йому, рівень обмінних процесів в кишці, обумовлює комплексні відмінності у її розмірах та кровопостачанні.

Для аналізу довжини кишкових артерій порожньої кишки, їх згруповано у три групи: артерії початкового, середнього та кінцевого відділів кишки. Поділ на відділи здійснювався шляхом ділення загального числа кишкових артерій на три рівні частини. Статистичне опрацювання результатів проводилося по кожній групі окремо (табл. 1). На їх основі обрахували середню довжину вказаних артерій. Довжина кишкових артерій в усіх трьох відділах курей симпато-нормотоніків виявилася вищою порівняно з курами-симпатотоніками. Проте достовірність різниці між птахами різних груп не була постійною і залежала від ділянки кишки.

Таблиця 1

Довжина кишкових артерій порожньої кишки курей, мм, (M±m)

Відділ кишки	Кури-СТ	Кури-СТ-НТ
Початковий	19,7±0,57	21,6±0,48*
Середній	28,8±1,14	32,4±0,61*
Кінцевий	22,1±0,68	25,8±0,76**
Середній показник	23,5±1,24	26,6±1,23

Примітка: * – P<0,05; ** – P<0,01.

Отримані дані показали, що при обох типах автономної регуляції, початковий відділ кишки характеризувався найменшою довжиною кишкових артерій. Так, у курей з різко вираженою симпатотонією даний показник був на 1,9 мм (P<0,05) меншим ніж у птахів, тонус автономних центрів яких зміщений в сторону нормотонії. У середньому відділі значення цього показника зростали на 9,1 мм у курей-симпатотоніків та на 10,8 мм у курей-симпато-нормотоніків, досягаючи своїх найбільших величин у порожній кишці. При цьому, різниця між групами птахів зростала до 3,6 мм (P<0,05). У кінцевому відділі довжина кишкових артерій знову зменшувалася в обох групах птахів і набувала середніх значень порівняно з двома попередніми

відділами кишки. У курей-симпатотоніків довжина кишкових артерій зменшувалася на 6,7 мм, а у курей симпато-нормотоніків – на 6,6 мм. Різниця між типами автономної регуляції ще незначно зросла, порівняно з попередньою ділянкою – 3,7 мм ($P < 0,01$). Середні величини довжини кишкових артерій для всієї порожньої кишки були близькими до показників кінцевого відділу і у курей-симпатотоніків залишалися на 3,1 мм меншими порівняно з птахами-симпато-нормотоніками.

Довші кишкові артерії вказували на більші розміри брижі порожньої кишки у курей з нормотонічним нахилом автономного балансу, що, в свою чергу, відповідало більшій довжині самої кишки при даному типі автономної регуляції функцій. Це можна вважати сприятливим фактором для забезпечення кращого перетравлення корму.

Наведені дані дозволили прийти до висновку, що з метою забезпечення оптимального рівня обмінних процесів в кишці, кожний тип автономної регуляції обумовлював розвиток комплексних кількісно-морфометричних відмінностей у її розмірах та кровопостачанні.

Вивчення особливостей галуження та кількісних показників власне брижових артерій порожньої кишки, теж вказало на їх зв'язок з типологією автономного тону³⁶³⁷.

Завдяки, вже, вище згаданому, дихотомічному поділу кишкових артерій порожньої кишки та злиття гілок сусідніх артерій, вздовж брижового краю кишки формувалися замкнені судинні кільця, що обмежували частини кишкової брижі – “брижові сегменти”. Хоча ці ділянки і називаються “безсудинними полями брижі”, проте, вони мали сітку дрібних кровонесних судин, які вважаються власне брижовими. Ці артерії починалися від основного стовбура брижової артерії або від кишкових артерій. Вони могли інтенсивно галузитися до капілярів, або утворювати різні анастомози: артеріо-артеріолярні,

³⁶ Тибінка А. М. Характеристика “власне брижових” судин у курей з різною типологією автономних впливів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. Львів, 2008. № 3(38). Ч. 2. С. 216–220.

³⁷ Тибінка А. М. Особливості ангіоархітектоніки та морфології гангліїв брижі курей з різним типом автономного балансу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія “Ветеринарні науки”, “Сільськогосподарські науки”*. Львів, 2012. № 3(53). Ч. 2. С. 245–251.

артеріоло-артеріолярні, артеріоло-венулярні. Насамперед, слід зазначити, що площа брижових сегментів вздовж порожньої кишки не мала чіткої динаміки (рис. 1).

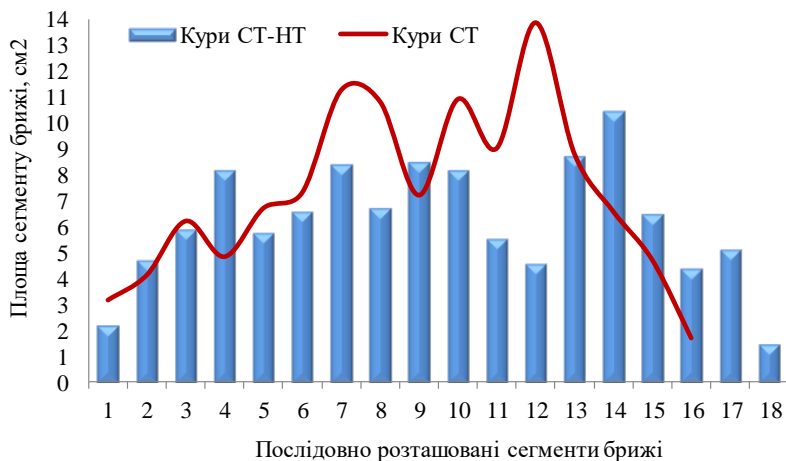


Рис. 1. Динаміка середньої площі брижових сегментів вздовж порожньої кишки курей

Крайні сегменти брижі при обох типах автономних впливів були найменшими. Їх середня площа коливалася на початку кишки в межах 2-3 см², а в кінці кишки 1-2 см². У середній частині кишки площа брижових сегментів, у загальному, зростала, але цей процес проходив дещо хаотично і тому, великі сегменти (до 14 см² – у симпатотоніків і до 10,5 см² – у симпато-нормотоніків) поєднувалися зі значно меншими (до 7 см² – у симпатотоніків і до 4,5 см² – у симпато-нормотоніків). Проте, середня площа всіх сегментів брижі виявилася більшою у курей схильних до симпатотонії і становила 7,3±0,27 см². У курей з підвищеним тонусом парасимпатичних центрів (6,2±0,17 см²) вона була на 1,1 см² меншою (P<0,001).

Встановлено, що, як при різних типах автономного балансу, так і в межах однієї брижі траплялися ділянки з видимою не озброєним оком та статистично підтвердженою різною кількістю судин і розмірами міжсудинних комірок. Проте, виявлені відмінності не корелювали з площею брижових сегментів та їх чергуванням вздовж порожньої кишки. Тому, зроблено висновок, що черговість

розташування таких ділянок не обумовлена чітко вираженим принципом, а, очевидно, пов'язана з різною функціональною активністю окремих ділянок порожньої кишки.

У показниках самих же брижових сегментів також спостерігалися певні компенсаторні реакції, що відображали їх зв'язок з відповідним типом автономного балансу. Це проявлялося у протилежному зв'язку між кількістю брижових сегментів та їх площею. При цьому, курам-симпатотонікам відповідала менша кількість даних сегментів та більша їх середня площа. Відповідно, в курей симпато-нормотоніків величина цих показників була протилежною. Проте, сумарна площа всіх сегментів порожньої кишки залишалася приблизно однаковою в обох групах птахів. При цьому, у курей зі стабільно високим симпатичним тонусом цей показник становив $113,2 \text{ см}^2$, а при підвищенні тонусу парасимпатичних центрів, ця площа зменшувалася до $112,8 \text{ см}^2$, тобто лише на $0,4 \text{ см}^2$.

Описані закономірності вказували на те, що загальна відносна рівність морфологічних параметрів брижових сегментів у птахів окремих типів автономного тонусу досягалася різними шляхами.

Крім цього, всередині окремо взятого сегменту спостерігалася неоднорідність його кровопостачання, що проявлялося у характерних закономірностях топографії судин мікроциркуляторного русла та міжсудинних комірок. Вказані комірки вздовж кишкової стінки та брижової і кишкових артерій характеризувалися меншими розмірами та більшою кількістю, порівняно з комірками центральної частини сегменту. При цьому, міжсудинні комірки відзначалися багатокутністю та неправильністю своїх форм.

Представлені закономірності характерні для обох груп птахів і, очевидно, представляли загально біологічний процес, на який тип автономного тонусу мав регуляторний вплив. Що до числового вираження представлених фактів, то слід зауважити, що площа міжсудинних комірок у різних ділянках брижі коливалася у дуже широкому діапазоні: від $0,37 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ – у курей-симпатотоніків та $0,30 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ – у курей-симпато-нормотоніків, до $204,19 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ – у курей-симпатотоніків і $101,88 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ – у курей-симпато-нормотоніків. Тому, всі міжсудинні комірки умовно поділили на дві групи: а) малі, площа яких була $\leq 10,00 \times 10^4 \text{ мкм}^2$; б) великі, площа яких була $> 10,00 \times 10^4 \text{ мкм}^2$.

Середня площа малих комірок в обох групах птахів не мала достовірних відмінностей і дорівнювала $4,5 \pm 0,10 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ у курей-симпатотоніків та $4,4 \pm 0,11 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ у курей-симпато-

нормотоніків. Тобто різниця між цими групами становила $0,1 \times 10^4$ мкм². Проте, у розмірах великих комірок, тип автономної регуляції відобразився більш достовірно і перевага курей із симпатотонічним типом автономної регуляції над птахами з симпато-нормотонічним типом автономного балансу становила $11,6 \times 10^4$ мкм² ($P < 0,001$), а середні показники по дослідних групах відповідно – $36,7 \pm 1,43 \times 10^4$ мкм² та $25,1 \pm 0,99 \times 10^4$ мкм². Якщо ж не враховувати поділ міжсудинних комірок на великі та малі, а вирахувати середні величини для всього діапазону показників кожної групи птахів, то перевага курей-симпатотоніків ($19,1 \pm 0,73$ мкм²) над симпато-нормотоніками ($10,8 \pm 0,49$ мкм²) дещо знижується, але залишається достовірною – $8,3 \times 10^4$ мкм² ($P < 0,05$).

Також спостерігалось явище більш вираженого зменшення площі та зростання кількості міжсудинних комірок між тими кишковими артеріями, які оточені значною кількістю жирових відкладень. Від таких артерій у брижовий сегмент відходить більше поперечних артерій, кожна з яких починає ділитися на більшу кількість гілок. Це призводить до посилення васкуляризації даної ділянки брижі і супроводжується зростанням брижової площі, зайнятої кровоносними судинами різних груп. При цьому, даний процес проходив інтенсивніше у курей симпато-нормотонічного типу автономного балансу. У їх брижовому сегменті площею 1 см^2 частка судин становила $15,1 \pm 0,51\%$. Це було на $1,7\%$ більше порівняно із симпатотоніками ($13,4 \pm 0,33\%$, $P < 0,05$).

Представлена інтенсифікація кровопостачання окремих ділянок брижі, формувала початковий етап для подальшого відкладання у ній жиру. Підтвердженням цього було явище формування серед великих міжсудинних комірок “судинних острівців” з 5-10 дрібних комірок, у яких починав накопичуватися жир. У цих ділянках капіляри розташовувалися у кілька шарів. Вказані особливості мікроциркуляторного русла брижі з одного боку спостерігалися в обох дослідних групах курей і, очевидно, представляли морфофункціональну тенденцію, яка пов’язана з регуляторно-трофічними особливостями різних типів автономного тонусу. А з іншого боку, при зміщенні автономного балансу в сторону нормотонії, ці особливості посилювалися, чим вказували на більшу схильність до накопичення брижового жиру курей з вищим тонусом парасимпатичного відділу автономної нервової системи. Якщо врахувати той факт, що жир – це депо поживних речовин, здебільшого надлишкових для організму, то можна вважати, що за

однакової годівлі організм курей симпато-нормотоніків більш раціонально витрачав поживні речовини корму. Поряд з тим, у птахів, в організмі яких спостерігалася стабільно висока симпатотонія, відбувалося підвищене використання енергетичних ресурсів.

Важливість парасимпатичного тону в регуляції брижового кровотоку підтверджується тим, що усунення тонічного впливу парасимпатичних центрів шляхом ваготомії супроводжується сповільненням кровотоку та зниженням об'єму брижового кровоносного русла. При цьому, діаметр артеріол і прекапілярів дещо знижується, а посткапілярів та венул навпаки зростає³⁸.

2. Кровопостачання кишкової стінки

У нормі кровопостачання стінки тонкої і товстої кишки здійснюється за рахунок прямих артерій (*vasa recta*), які є відгалуженнями кишкових артерій. У kota кількість прямих артерій сягає 450 ± 60 . За довжиною їх розділяють на короткі гілки – *vasa brevia* та довгі гілки – *vasa longa*. Галуження коротких гілок закінчується в мезентеріальній стороні порожньої кишки. Довгі гілки прямують під серозною оболонкою бічних поверхонь порожньої кишки, досягаючи краю протилежного від брижі. Під час всього галуження прямі артерії анастомозують між собою. При цьому, на 2,9 мм довжини порожньої кишки припадає одна пряма артерія³⁹.

Якщо ці дрібні артерії, що вступають у кишкову стінку, вважати судинами першого порядку, то вони спочатку проходять під серозною оболонкою, потім проникають через м'язову, віддаючи їм гілки, і, входячи підслизову основу, розгалужуються на дрібніші артерії та формують потужне підслизове сплетення. Від нього відходять гілки в слизову оболонку і так звані зворотні артерії в м'язову та серозну оболонку. Останні разом з прямими артеріями формують судинні сітки цих оболонок⁴⁰.

³⁸ Burns G. P., Tibblin S., Hahnloser P. B., Schenk W. G Jr. The effect of vagotomy on superior mesenteric artery blood-flow. *British Journal of Surgery*. 1969. Vol. 56, No 9. P. 702–710.

³⁹ Grandis A., Canova M., Tagliavia C., Spiteri J., Fagnoli H., De Silva M., Mazzoni M., Diana A., Bombardi C. The distribution of the jejunal arteries in the cat. *The Anatomical Record (Hoboken)*. 2021. Vol. 304, No 2. P. 372–383. doi: 10.1002/ar.24421

⁴⁰ Doran F. S. The intramural blood supply of the upper jejunum in man. *Journal of Anatomy*. 1950. No 84(3). P. 283–286.

Кількість капілярів вздовж ворсинок порожньої кишки лабораторних мишей є відносно однаковою. Незначне збільшення кількості цих судин в апікальній ділянці ворсинок, обумовлене потовщенням цих ділянок⁴¹. У порожній кишці артеріальні кінці капілярів ворсинок містять приблизно в 12 разів більше фенестр ніж венозні кінці. Приблизно 75% фенестр на венозних кінцях капілярів закриваються діафрагмами. На артеріальних кінцях таких фенестр є в межах 50%. Фенестри, ймовірно, допомагають видаляти з тканини великі молекули, сприяючи потоку рідини в судини. При цьому, блокується дифузія в зворотному напрямку⁴². У м'язовій оболонці кишкової стінки венозні кінці капілярів характеризуються майже в сім разів більшими значеннями гідравлічної провідності порівняно з артеріальними кінцями. Середні значення цього показника є в 1,7 разів більшими ніж в сальникових капілярів та в тричі перевищують капіляри брижі. Аналіз загального транскапілярного тиску м'язової оболонки кишечника доводить, що за нормальних умов капіляри цієї ділянки, здебільшого, є абсорбційною мережею⁴³.

У котів, навпаки, більшу кількість фенестр виявлено на венозних кінцях капілярів. Основним місцем локалізації фенестр є верхівки ворсинок та крипти. Вважається, що в процесах ендотеліальної проникності роль фенестр є більшою порівняно з міжклітинними з'єднаннями та капілярними везикулами⁴⁴.

Що до ультратруктури капілярів порожньої кишки, то в клітинах їх ендотелію ~16% об'єму цитоплазми припадає на везикули, з яких ~7,0% – на їх вміст, а ~8,5% – на їх мембрани. На 1 мм² розташовано в середньому 10 везикулярних отворів. Середня кількість фенестр на 1 мм² стінки епітеліоцитів становить 26 одиниць. Вони займають

⁴¹ Abbas B., Hayes T. L., Wilson D. J., Carr K. E. Internal structure of the intestinal villus: morphological and morphometric observations at different levels of the mouse villus. *Journal of Anatomy*. 1989. No 162. P. 263–273.

⁴² Casley-Smith J. R. Endothelial fenestrae in intestinal villi: Differences between the arterial and venous ends of the capillaries. *Microvascular Research*. 1971. Vol. 3, No 1. P. 49–68. doi: 10.1016/0026-2862(71)90006-9

⁴³ Gore R.W. Fluid exchange across single capillaries in rat intestinal muscle. *American Journal of Physiology*. 1982. No 242(2). P. 268–287. doi: 10.1152/ajpheart.1982.242.2.H268

⁴⁴ Casley-Smith J. R., O'Donoghue P. J., Crocker K. W. J. The quantitative relationships between fenestrae in jejunal capillaries and connective tissue channels: Proof of "tunnel-capillaries". *Microvascular Research*. 1975. Vol. 9, No 1. P. 78–100. doi: 10.1016/0026-2862(75)90053-9

~9,5% всієї поверхні ендотелію. На міжклітинні простори на внутрішній поверхні ендотелію припадає незначна частка (~0,08-0,2%)⁴⁵.

По всьому об'єму ворсинки капіляри розташовуються нерівномірно. Основна частина капілярної сітки міститься по периферії ворсинки, безпосередньо під базальною мембраною. При цьому, у будь якій частині ворсинки відстань від епітеліальної клітини до кровоносної судини не перевищує 30 мікрометрів. Центральна частина ворсинки є значно біднішою на капіляри. Також мало кровоносних капілярів міститься в лімфоїдних фолікулах власної пластинки, хоча, навколо них формується досить розвинене судинне сплетення. Вся капілярна сітка ворсинки утворюється розгалуженням одної артерії, яка проходить в центрі ворсинки та на шляху до її верхівки майже не змінює свого діаметру. У звужених ділянках ворсинки ця судина стає звивистою. Венозних судин у ворсинці може бути одна, або дві. При другому варіанті дві вени відрізняються розміром та розташовані з протилежних боків поздовжньої осі ворсинки. Їх діаметр зростає в напрямку від верхівки до основи ворсинки. Артеріовенозних анастомозів в середині ворсинок не виявлено.⁴⁶

Мікроциркуляційне русло кишкової стінки перебуває під контролем автономної нервової системи. При цьому, вазоконстрикторні впливи на підслизові артеріоли забезпечуються винятково симпатичними нервами, які вивільняють АТФ на артеріолярні P2п-пуриноцептори. Вазодилататорні впливи на ці ж судини здійснюються двома шляхами, одним з яких є виділення ацетилхоліну та/або нейропептидів із внутрішніх підслизових нейронів. Інший шлях – це виділення із зовнішніх чутливих нервів субстанції Р та пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну. Два останні шляхи локалізовані в ділянці слизової оболонки і підслизового нервового сплетення, мають чутливі та рухові

⁴⁵ Simionescu M., Simionescu N., Palade G. E. Morphometric data on the endothelium of blood capillaries. *Journal of Cell Biology*. 1974. No 60(1). P. 128–152. doi: 10.1083/jcb.60.1.128

⁴⁶ Mohiuddin A. Blood and lymph vessels in the jejunal villi of the white rat. *The Anatomical Record*. 1966. Vol.156, No 1. P. 83–89. <https://doi.org/10.1002/ar.1091560110>

компоненти та можуть активуватися незалежно один від одного в результаті стимуляції слизової оболонки⁴⁷.

Кишковий кровотік підпорядкований складним рефлексам, як регіонального характеру, так і на рівні цілого організму. На показники кровообігу кишечника впливають барорецептори та хеморецептори різних ділянок кровоносного русла, рецептори серцево-легеневої ділянки та скелетних м'язів. Різноманітні стресові ситуації та стани, пов'язані з гіповолемією, обумовлюють артеріолярну та, менш виражену, венулярну вазоконстрикцію в кишковій стінці. Реакція на стрес посилюється одночасним вивільненням гормону аргініну-вазопресину та активацією ренін-ангіотензинової системи, що завершується утворенням ангіотензину II⁴⁸.

Швидкість капілярної фільтрації зростає зі збільшенням венозного тиску, але співвідношення між цими показниками не є пропорційним. У собаки⁴⁹ граничною межею цього зростання є тиск 10 міліметрів ртутного стовпа, при якому середній коефіцієнт фільтрації становить 0,37 мл/хв на 100 г. Подальше зростання капілярного тиску обумовлює зниження коефіцієнта фільтрації. Так, при капілярному тиску 20 міліметрів ртутного стовпа коефіцієнт фільтрації знижується до 0,11 мл/хв на 100 г. Причиною цього явища, очевидно, є закриття прекапілярних сфінктерів.

Ембріональний розвиток кровоносного русла слизової оболонки кишечника значною мірою впливає на формування її тривимірної структури. Так, у мишей на 12 і 13 добу вагітності епітелій тонкої кишки представлений у формі трубочок, а мезенхіма містить пухке сплетення великих судин. У середині останнього на 14 день розвивається щільне сплетення дрібніших судин, окремі капіляри якого заходять під епітелій та утворюють петлі. У цих ділянках епітелій вип'ячується, формуючи ворсинку. У місцях відсутності капілярів епітелій навпаки формує заглиблення. По мірі росту ворсинки, капілярна петля розвивається, перетворюючись у

⁴⁷ Vanner S., Surprenant A. Neural reflexes controlling intestinal microcirculation. *American Journal of Physiology*. 1996. No 271(2 Pt 1). P. 223–230. doi: 10.1152/ajpgi.1996.271.2.G223

⁴⁸ Hasibeder W. Gastrointestinal microcirculation: still a mystery? *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2010. Volume 105, No 4. P. 393–396. doi: org/10.1093/bja/aeq236

⁴⁹ Johnson P. C., Hanson K. M. Capillary filtration in the small intestine of the dog. *Circulation Research*. 1966. Vol. 19, No 4. P.766–773. doi: 10.1161/01.res.19.4.766

капілярну сітку. При цьому, верхівка капілярної петлі прикріплюється до базальної мембрани епітеліального шару ворсинки⁵⁰.

Виражені зміни мікроциркуляторного русла також спостерігаються і протягом постнатального періоду. У новонароджених щурів судинне сплетення ворсинки порожньої кишки характеризується відносною простотою, капілярне сплетення не виражене. По завершенню молочного вигодовування судинне сплетення ворсинки стає досить щільним та набуває конусоподібної форми. Після досягнення біологічної зрілості вказане сплетення суттєво збільшується в довжину та висоту, а його форма стає язикоподібною. У основі ворсинок відбувається з'єднання їх капілярних сіток. Протягом всього періоду становлення співвідношення між діаметрами артеріоли та венули ворсинки зростає. Старечі зміни проявляються зворотними процесами: об'єм судинного сплетення ворсинки зменшується. Упродовж всього життя тварини відмічають збільшення числа ендотеліальних отворів, товщини базальної мембрани та проникності мікроциркуляторного русла⁵¹.

Васкуляризація товстої кишки має свої особливості, що, насамперед, проявляються в структурі підслизового шару. Тут перехрещуються артеріальні та венозні судини, які анастомозують між собою, формують судинні сплетення та є продовженням прямих судин кишечника⁵². У широких ділянках товстої кишки собаки підслизове сплетення розділяється на глибоке і поверхнєве. Вони забезпечують дренаж підслизової ділянки, живлять циркулярний шар м'язової оболонки та слизову оболонку. Навколо кишкових залоз вони формують перикрипталну сітку капілярів, яка переходить в сітку субепітеліальних капілярів, розташовану біля отворів крипт. Субепітеліальні капіляри вистелені епітелієм

⁵⁰ Hashimoto H., Ishikawa H., Kusakabe M. Development of vascular networks during the morphogenesis of intestinal villi in the fetal mouse. *Kaibogaku Zasshi*. 1999. No 74(5). P.567–576.

⁵¹ Chen Y. M., Zhang J. S., Duan X. L. Changes of microvascular architecture, ultrastructure and permeability of rat jejunal villi at different ages. *World Journal of Gastroenterology*. 2003. Vol. 9, No 4. P. 795–799. doi: 10.3748/wjg.v9.i4.795

⁵² Wolfram-Gabel R., Maillot C., Koritke J. G. La vascularisation des tuniques sous-muqueuse et muqueuse du côlon chez l'homme [Vascularization of the submucosal and mucosal layers of the colon in man]. *Archives of Anatomy, Histology and Embryology*. 1983. No 66. P. 67–98.

фенестрованого типу, а перикрипталні капіляри – суцільного типу. Це є морфологічним еквівалентом секреторних або резорбційних процесів відповідно. Для епітелію суцільного типу характерною ознакою є наявність множинних везикул, що можуть зливатися в трансцитоплазматичні канали.⁵³

За схожою схемою сформоване мікроциркуляторне русло товстої кишки жуйних тварин (велика рогата худоба, вівці, кози)⁵⁴ та свиней⁵⁵. Відмінність проявляється у відсутності артеріо-венозних анастомозів та структур, що регулюють гемодинаміку, а саме: сфінктерів або “дросельних вен” в місцях переходу капілярів у венули.

У товстій кишці кровотік значною мірою залежить від загального артеріального кров'яного тиску. Також на кровотік цієї ділянки впливають метаболічні та міогенні фактори. Функціональна вазодилатація виникає в товстій кишці внаслідок надходження в неї у хімусу, особливо збагаченого жирними кислотами. Механічне подразнення слизової оболонки початкової частини товстої кишки викликає помірну гіперемію цієї ділянки. Поряд з тим, гіперемічна реакція на аналогічне подразнення кінцевої частини товстої кишки та прямої кишки є інтенсивнішою⁵⁶.

Власними дослідженнями, проведеними на курях⁵⁷, встановлено, що залежність кількості прямих артерій окремого сегменту порожньої кишки від типу автономної регуляції проявлялася не виразно і відмінності між групами птахів були статистично не достовірними у всіх відділах кишки (табл. 2). У її початковому відділі

⁵³ Zahner M., Wille K. H. Das Blutgefäßsystem des Enddarms vom Hund (*Canis lupus f. familiaris*) [Vascular system in the large intestine of the dog (*Canis lupus f. familiaris*)]. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 1996. Vol. 25, No 2. P. 101–108. doi: 10.1111/j.1439-0264.1996.tb00065.x

⁵⁴ Wille K. H., Schenk B. Über das intramurale blutgefäßsystem des dickdarms der hauswiederkäuer [Intramural blood vessel system of the large intestine of domestic ruminants]. *Annals of Anatomy*. 1995. No 177(4). P. 323–335.

⁵⁵ Zahner M., Wille K. H. Das Blutgefäßsystem des Enddarms vom Schwein (*Sus scrofa f. domestica*) [The blood vessel system of the large intestine of swine (*Sus scrofa f. domestica*)]. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 1996. Vol. 25, No 1. P. 55–63. doi: 10.1111/j.1439-0264.1996.tb00060.x

⁵⁶ Andersson P.O. Vascular control in the colon and rectum. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*. 1984. No 93. P. 65–78.

⁵⁷ Тибінка А. М. Кількісно-морфометрична характеристика артерій тонкої кишки курей, обумовлена типологією автономних впливів. *Вісник державного агроєкологічного університету*. Житомир, 2007. № 2(19). С. 172–176.

за досліджуваним показником спостерігалася незначна перевага птахів із симпато-нормотонічним типом автономної регуляції, які лише на 0,4 артерії переважали курей з симпатотонічним типом автономного балансу.

Таблиця 2

**Кількість прямих артерій сегменту
порожньої кишки курей, (M±m)**

Відділ кишки	Кури-СТ	Кури-СТ-НТ
Початковий	6,0±0,41	6,4±0,51
Середній	6,5±0,65	7,8±0,37
Кінцевий	7,3±0,48	6,8±0,58
Середній показник	6,6	7,0

При переході у середній відділ, перевага курей-симпато-нормотоніків над симпатотоніками не лише зберігалася, а й зростала до 1,3 артерії. Кінцевий відділ порожньої кишки відрізнявся від двох попередніх тим, що перевага у кількості прямих артерій перейшла до курей симпатотоніків. Кури симпато-нормотоніки поступалися їм на 0,5 артерії. Проте, в середніх показниках кількості прямих артерій окремого сегменту порожньої кишки все ж таки домінували кури-СТ-НТ. Птахи-СТ поступалися їм лише на 0, 4 артерії.

Динаміка кількості прямих артерій вздовж порожньої кишки курей вказує, що у її початковому відділі вказаних артерій було найменше при обох типах автономної регуляції. При переході у середній відділ кількість артерій дещо збільшилася. Причому у курей симпато-нормотоніків цей процес проходив більш інтенсивно – на 1,4 артерії, в той час як у симпатотоніків приріст складав лише 0,5 судини. Проте, перехід до кінцевого відділу характеризувався різнонаправленою реакцією груп птахів. Так, у курей-симпатотоніків продовжувався процес зростання кількості прямих артерій – на 0,8 судини. Поряд з тим, у птахів із симпато-нормотонічним тонусом, навпаки, відмічалось зменшення числа досліджуваних судин на 1,0 артерій.

Також обчислено сумарну кількість прямих артерій, що входять у стінку порожньої кишки. Даний показник у курей зі симпатотонічним типом автономної регуляції (102,3 артерій) виявився суттєво меншим порівняно з птахами симпато-нормотонічного типу (127,4 артерії). Тобто, різниця між групами

становила 25,1 артерій. Це дозволяє припустити, що підвищення тонузу парасимпатичних центрів сприяє підвищенню васкуляризації стінки порожньої кишки курей. Хоча, для підтвердження цього твердження необхідно провести реологічні дослідження.

Вище представлені результати досліджень довели, що в брижі порожньої кишки досліджуваних груп птахів, спостерігалися достовірно високі відмінності у структурі кровоносного русла. Оскільки ці відмінності вивчалися на основі показників, що характеризувалися різними одиницями вимірювання, тому, з метою їх узагальнення, визначили співвідношення між двома групами курей за окремими показниками (табл. 3). При цьому менші значення по кожному показнику приймалися за одиницю.

Результати розрахунків показали, що, не дивлячись на одиниці вимірювання та абсолютні величини досліджуваних показників, їх залежність від типу автономної регуляції залишалася приблизно на одному рівні і співвідношення між групами птахів зберігалося відносно сталим. Причому, перевага знаходилася на боці курей з підвищеним тонузом парасимпатичних центрів.

Таблиця 3

Співвідношення між показниками кровоносного русла брижі та кишкової стінки порожньої кишки

Показники	Кури-СТ	Кури-СТ-НТ
Кількість кишкових артерій	1	1,16
Кількість прямих артерій	1	1,06
Частка сегменту брижі, зайнята судинами	1	1,13

ВИСНОВКИ

Артеріальне русло кишечника та його брижі є єдиною судинною мережею, яка, з одного боку, забезпечує трофічні потреби кожної з цих структур, а з іншого боку, об'єднує їх в єдину морфофункціональну цілісність. При цьому, будова кровоносного русла кишково-брижової ділянки ссавців та птахів має як багато спільних ознак, так і характеризується принциповими відмінностями. Порівняння цих двох класів організмів дозволяє краще та повніше охарактеризувати філогенетичні особливості кровообігу апарату травлення.

На основі власних досліджень продемонстровано вплив типологічних особливостей інтегруючого тонузу автономних центрів в організмі курей-несучок кросу “Іза-Браун” на лінійні та кількісні характеристики артеріальних судин дванадцятипалої та порожньої кишок. Охарактеризувавши кишкові та прямі артерії, встановили, що підвищення тонузу парасимпатичних центрів обумовлює вищу насиченість кровоносними судинами брижі та стінки досліджених кишок. Це сприяє максимально ефективному всмоктуванню поживних речовин у цій ділянці.

Дослідження власне брижових судин продемонструвало, що зміщення автономного тонузу в бік нормотонії сприяє накопиченню брижового жиру. Меншою мірою цей ефект спостерігається при стійкому домінуванні тонузу симпатичних центрів. Дана закономірність вказує на раціональніше використання енергетичних ресурсів корму птахами-симпато-нормотоніками. Поряд з тим, у птахів, організм, яких перебуває під постійно високим симпатичним тонузом, спостерігається перевитрачання енергетичних ресурсів.

Наявність достовірного зв'язку між кровоносним руслом досліджених кишок та типом автономного тонузу є необхідною умовою для підтримання оптимальних параметрів метаболічних процесів у тонкій кишці і, як наслідок, стабільної ефективності її функціонування в умовах різних трофічно-регуляторних впливів з боку центрів автономної нервової системи.

АНОТАЦІЯ

Кровоносне русло кишечника формують дві основні функціональні групи судин: 1) власне брижові судини, які забезпечують трофічні потреби брижі; 2) кишкові судини, які живлять кишкову стінку. Вздовж всього свого галуження судини кишечника характеризуються складною іннервацією. Мікроциркуляторне русло кишкової стінки поділяється на кілька шарів і піддається складним регуляторно-рефлекторним впливам.

Під час власних наукових досліджень, показано вплив типологічних особливостей автономного тонузу на особливості кровопостачання тонкої кишки курей-несучок кросу “Іза-Браун”. Морфометричним дослідженням кишкових артерій встановлено, що в курей-симпатотоніків кількість таких судин, які йдуть до порожньої кишки була на 2,7 артерій ($P < 0,05$) меншою порівняно з птахами, що мали симпато-нормотонічний баланс автономного тонузу. Довжина кишкових артерій вздовж всієї порожньої кишки

курей симпато-нормотоніків також виявилася вищою (в середньому на 3,1 мм) порівняно з курами-симпатотоніками, хоча, достовірність різниці між птахами цих груп не була постійною і залежала від ділянки кишки. Кишкові артерії ділять брижу на сегменти, які в курей-симпатотоніків характеризувалися меншою кількістю та більшою середньою площею, а в курей симпато-нормотоніків – протилежною величиною цих показників. Васкуляризація брижі порожньої кишки також була кращою в курей симпато-нормотоніків, у яких на площі 1 см² частка судин становила 15,1±0,51%, що на 1,7 % більше порівняно із симпатотоніками (13,4±0,33 %, P<0,05). Кількість прямих артерій порожньої кишки мала не достовірну залежність від типу автономної регуляції і за середніми показниками кури-симпато-нормотоніки переважали курей-симпатотоніків лише на 0,4 артерії.

Результати наших досліджень, у поєднанні з даними наукової літератури, доводять, що підвищення тонузу парасимпатичних центрів обумовлює кращу насиченість кровоносними судинами стінки порожньої кишки курей та її брижі.

Література

1. Колісник П. Ф. Трофічний комплекс тканин: визначення, будова, функція, патологічні зміни. *Вісник морфології*. 2000. № 1. С. 107–108.
2. Мороз В. М., Колісник П. Ф. Експериментальне дослідження структури та функції трофічного комплексу тканин. *Вісник морфології*. 2002. № 1. С. 1–3.
3. Geboes K., Geboes K. P., Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001. Vol. 15, No 1. P. 1–14. doi: 10.1053/bega.2000.0152
4. Argikar A. A., Argikar U. A. The mesentery: an ADME perspective on a 'new' organ. *Drug Metabolism Reviews*. 2018. No 50(3). P. 398–405. doi: 10.1080/03602532.2018.1484756
5. Coffey J. C., O'Leary D. P. The mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2016. No 1(3). P. 238–247. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7
5. Kigata T., Ikegami R., Shibata, H. Macroscopic anatomical study of the distribution of the cranial mesenteric artery to the intestine in the rabbit. *Anatomical Science International*. 2018. No. 93. P. 291–298. doi: 10.1007/s12565-017-0411-0

6. Lima V. M., Souza Rezende A. L., Ferreira J. R., Pereira K. F. Distribution of mesenteric cranial artery in the small intestine of *Procyon cancrivorus* (Cuvier, 1798) (Mammalia, Procyonidae). *Acta Scientiarum. Biological Sciences*. 2010. Vol. 32, No. 2. P. 175–179. doi: 10.4025/actascibiolsci.v32i2.5839
7. Lee R. M. K. W., Garfield R. E., Forrest J. B., Daniel E. E. Morphometric study of structural changes in the mesenteric blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels*. 1983. No 20. P. 57–71. doi: 10.1159/000158460
8. Yamboliev I. A., Ward S. M., Mutafova-Yambolieva, V. N. Canine mesenteric artery and vein convey no difference in the content of major contractile proteins. *BMC Physiology* 2. 2002. No 17. P. 1–10. doi: 10.1186/1472-6793-2-17
9. Estruc T. M.; Nascimento R. M.; Siston N. M.; Mencalha R.; Abidu-Figueiredo M. Origin and main branches of the cranial and caudal mesenteric arteries in the New Zealand rabbit. *Journal of Morphological Sciences*. 2015. Vol. 32, No 3. P. 143–148. doi: 10.4322/jms.081714
10. Zweifach B. W. The microcirculation in the intestinal mesentery. *Microvascular Research*. 1973. Vol. 5, No 3. P. 363–367. doi: 10.1016/0026-2862(73)90051-4
11. Gahm T., Reinhardt E. R., Witte S. Analysis of the wall permeability of blood vessels in the rat mesentery. *Research in Experimental Medicine*. 1984. No 184. P. 1–15. doi: 10.1007/BF01852217
12. Chambers R., Zweifach B. W. Topography and function of the mesenteric capillary circulation. *American Journal of Anatomy*. 1944. Vol. 75, No 2. P. 173–205. doi:10.1002/aja.1000750204
13. Zweifach B. W., Lipowsky H. H. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. III. Microvascular hemodynamics of cat mesentery and rabbit omentum. *Circulation research*. 1977. Vol. 41, No. 3. P. 380–390. doi: 10.1161/01.res.41.3.380
14. Pradhan R. K., Chakravarthy V. S. Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review. *Acta Physiologica*. 2010. No 2. P. 193–218. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02198.x
15. Hagspiel K. D., Norton P. T. Abdominal aorta and mesenteric vessels. *Magnetic Resonance Angiography*. New York, 2012. P. 269–281. doi: 10.1007/978-1-4419-1686-0_20
16. Byrnes K. G., McDermott K., Coffey J. C. Development of mesenteric tissues. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2019. Vol. 92. P. 55–62. doi: 10.1016/j.semcd.2018.10.005

17. Moonen R. M., Villamor E. Developmental changes in mesenteric artery reactivity in embryonic and newly hatched chicks. *Journal of Comparative Physiology B*. 2011. Vol. 181. P.1063–1073. doi: 10.1007/s00360-011-0589-8
18. Gooden B. A. The effect of hypoxia on vasoconstrictor responses of isolated mesenteric arterial vasculature from chicken and duckling. *Comparative Biochemistry and Physiology C*. 1980. Vol. 67. P. 219–222. doi: 10.1016/0306-4492(80)90022-2
19. Gooden B. A. A comparison in vitro of the vasoconstrictor responses of the mesenteric arterial vasculature from the chicken and the duckling to nervous stimulation and to noradrenaline. *British Journal of Pharmacology*. 1980. Vol. 68, No 2. P. 263–273. doi: 10.1111/j.1476-5381.1980.tb10415.x
20. Ball R. A., Sautter J. H., Katter M. S. Morphological characteristics of the anterior mesenteric artery of fowl. *The Anatomical Record*. 1963. Vol. 146. P. 251–255. doi: 10.1002/ar.1091460311
21. Bolton T. B. Electrical properties and constants of longitudinal muscle from the avian anterior mesenteric artery. *Journal of Vascular Research*. 1974. Vol. 11, No 1–2. P. 65–78. doi: 10.1159/000158000
22. Bobalova J., Ward S. M., Keef K. D., Mutafova-Yambolieva V. N. Cotransmission from sympathetic vasoconstrictor neurons: differences in guinea-pig mesenteric artery and vein. *Autonomic Neuroscience*. 2000. Vol. 86. P. 18–29. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00203-4
23. Birch D. J., Turmaine M., Boulos P. B., Burnstock G. Sympathetic innervation of human mesenteric artery and vein. *Journal of Vascular Research*. 2008. Vol. 45, No 4. P. 323–232. doi: 10.1159/000119095
24. Kuder T. Nowak E., Szczurkowski A. The Intermesenteric Plexus in the Pigeon (*Columba livia* GM). *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2001. Vol. 30, No 2. P. 85–88. doi: 10.1111/j.1439-0264.2001.00300.x
25. Gooden B. A. A comparison in vitro of the vasoconstrictor responses of the mesenteric arterial vasculature from the chicken and the duckling to nervous stimulation and to noradrenaline. *British Journal of Pharmacology*. 1980. Vol. 68, No 2. P. 263–273. doi: 10.1111/j.1476-5381.1980.tb10415.x
26. Bell C. Indirect cholinergic vasomotor control of intestinal blood flow in the domestic chicken. *The Journal of Physiology*. 1969. Vol. 205, No 2. P. 317–327. doi: 10.1113/jphysiol.1969.sp008967
27. Klemm M. F., Van Helden D. F., Luff S. E. Ultrastructural analysis of sympathetic neuromuscular junctions on mesenteric veins of the guinea

fig. *Journal of Comparative Neurology*. 1993. No 334(1). P.159–167. doi: 10.1002/cne.903340113

28. Kreulen D. L. Properties of the venous and arterial innervation in the mesentery. *Journal of Smooth Muscle Research*. 2003. Vol. 39, No 6. P. 269–279. doi: 10.1540/jsmr.39.269

29. Yokomizo A., Takatori S., Hashikawa-Hobara N., Mitsuhiro G., Kawasaki H. Characterization of perivascular nerve distribution in rat mesenteric small arteries. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015. Vol. 38, No 11. P. 1757–1764. doi: 10.1248/bpb.b15-00461

30. Boyer G. O., Scher A. M. Significance of mesenteric arterial receptors in the reflex regulation of systemic blood pressure. *Circulation Research*. 1960. Vol. 8, No 4. P. 845–848. doi: 10.1161/01.RES.8.4.845

31. Itoh T., Kitamura K., Kuriyama H. Roles of extrajunctional receptors in the response of guinea-pig mesenteric and rat tail arteries to adrenergic nerves. *The Journal of Physiology*. 1983. No 345. P. 409–422. doi: 10.1113/jphysiol.1983.sp014985

32. Cowen T. Haven A. J., Wen-Qin C., Gallen D. D., Franc F., Burnstock G. Development and ageing of perivascular adrenergic nerves in the rabbit. A quantitative fluorescence histochemical study using image analysis. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1982. Vol. 5, No 3. P. 317–336. doi: 10.1016/0165-1838(82)90074-1

33. Тибінка А. М. Кількісно-морфометрична характеристика артерій тонкої кишки курей, обумовлена типологією автономних впливів. *Вісник державного агроекологічного університету*. Житомир, 2007. № 2(19). С. 172–176.

34. Hashmi S., Khattab A., Ehrenpreis E. D. Physiology of the Mesenteric Circulation. *The Mesenteric Organ in Health and Disease*. New York, 2021. P. 107–119. doi: 10.1007/978-3-030-71963-0_13

35. Тибінка А. М. Співвідношення між морфометричними показниками кишечника курей, обумовлене типологією автономної регуляції функцій. *Наука та практика: інновація* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Полтава, 4–8 червня 2007 р. Полтава, 2007. С. 104–106.

36. Тибінка А. М. Характеристика “власне брижових” судин у курей з різною типологією автономних впливів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гіжицького*. Львів, 2008. № 3(38). Ч. 2. С. 216–220.

37. Тибінка А. М. Особливості ангіоархітекτονіки та морфології гангліїв брижі курей з різним типом автономного балансу. *Науковий*

вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія “Ветеринарні науки”, “Сільськогосподарські науки”. Львів, 2012. № 3(53). Ч. 2. С. 245–251.

38. Burns G. P., Tibblin S., Hahnloser P. B., Schenk W. G Jr. The effect of vagotomy on superior mesenteric artery blood-flow. *British Journal of Surgery*. 1969. Vol. 56, No 9. P. 702–710.

39. Grandis A., Canova M., Tagliavia C., Spiteri J., Fagnoli H., De Silva M., Mazzoni M., Diana A., Bombardi C. The distribution of the jejunal arteries in the cat. *The Anatomical Record (Hoboken)*. 2021. No 304(2). P. 372–383. doi: 10.1002/ar.24421

40. Doran F. S. The intramural blood supply of the upper jejunum in man. *Journal of Anatomy*. 1950. No 84(3). P. 283–286.

41. Abbas B., Hayes T. L., Wilson D. J., Carr K. E. Internal structure of the intestinal villus: morphological and morphometric observations at different levels of the mouse villus. *Journal of Anatomy*. 1989. No 162. P. 263–273.

42. Casley-Smith J. R. Endothelial fenestrae in intestinal villi: Differences between the arterial and venous ends of the capillaries. *Microvascular Research*. 1971. Vol. 3, No 1. P. 49–68. doi: 10.1016/0026-2862(71)90006-9

43. Gore R.W. Fluid exchange across single capillaries in rat intestinal muscle. *American Journal of Physiology*. 1982. No 242(2). P. 268–287. doi: 10.1152/ajpheart.1982.242.2.H268

44. Casley-Smith J. R., O'Donoghue P. J., Crocker K. W. J. The quantitative relationships between fenestrae in jejunal capillaries and connective tissue channels: Proof of “tunnel-capillaries”. *Microvascular Research*. 1975. Vol. 9, No 1. P. 78–100. doi: 10.1016/0026-2862(75)90053-9

45. Simionescu M., Simionescu N., Palade G. E. Morphometric data on the endothelium of blood capillaries. *Journal of Cell Biology*. 1974. No 60(1). P. 128–152. doi: 10.1083/jcb.60.1.128

46. Mohiuddin A. Blood and lymph vessels in the jejunal villi of the white rat. *The Anatomical Record*. 1966 1966. Vol. 156, No 1. P. 83–89. <https://doi.org/10.1002/ar.1091560110>

47. Vanner S., Surprenant A. Neural reflexes controlling intestinal microcirculation. *American Journal of Physiology*. 1996. No 271(2 Pt 1). P. 223–230. doi: 10.1152/ajpgi.1996.271.2.G223

48. Hasibeder W. Gastrointestinal microcirculation: still a mystery? *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2010. Volume 105, No 4. P. 393–396. doi: [org/10.1093/bja/aeq236](https://doi.org/10.1093/bja/aeq236)
49. Johnson P. C., Hanson K. M. Capillary filtration in the small intestine of the dog. *Circulation Research*. 1966. Vol. 19, No 4. P. 766–773. doi: [10.1161/01.res.19.4.766](https://doi.org/10.1161/01.res.19.4.766)
50. Hashimoto H., Ishikawa H., Kusakabe M. Development of vascular networks during the morphogenesis of intestinal villi in the fetal mouse. *Kaibogaku Zasshi*. 1999. No 74(5). P.567–576.
51. Chen Y. M., Zhang J. S., Duan X. L. Changes of microvascular architecture, ultrastructure and permeability of rat jejunal villi at different ages. *World Journal of Gastroenterology*. 2003. Vol. 9, No 4. P. 795–799. doi: [10.3748/wjg.v9.i4.795](https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i4.795)
52. Wolfram-Gabel R., Maillot C., Koritke J. G. La vascularisation des tuniques sous-muqueuse et muqueuse du côlon chez l'homme [Vascularization of the sub-mucosal and mucosal layers of the colon in man]. *Archives of Anatomy, Histology and Embryology*. 1983. No 66. P. 67–98.
53. Zahner M., Wille K. H. Das Blutgefäßsystem des Enddarms vom Hund (*Canis lupus f. familiaris*) [Vascular system in the large intestine of the dog (*Canis lupus f. familiaris*)]. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 1996. Vol. 25, No 2. P. 101–108. doi: [10.1111/j.1439-0264.1996.tb00065.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1996.tb00065.x)
54. Wille K. H, Schenk B. Über das intramurale blutgefäßsystem des dickdarms der hauswiederkäuer [Intramural blood vessel system of the large intestine of domestic ruminants]. *Annals of Anatomy*. 1995. No 177(4). P. 323–335.
55. Zahner M., Wille K. H. Das Blutgefäßsystem des Enddarms vom Schwein (*Sus scrofa f. domestica*) [The blood vessel system of the large intestine of swine (*Sus scrofa f. domestica*)]. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 1996. Vol. 25, No 1. P. 55–63. doi: [10.1111/j.1439-0264.1996.tb00060.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1996.tb00060.x)
56. Andersson P.O. Vascular control in the colon and rectum. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*. 1984. No 93. P. 65–78.

Information about the author:

Tybinka Andrii Mykhailovych,

Doctor of Veterinary Sciences,

Professor at the Department of Normal and Pathological Morphology
and Forensic Veterinary Medicine

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv

50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

ГЛУТАТІОН S-ТРАНСФЕРАЗА В ГЛУТАТІОН-ЗАЛЕЖНІЙ ЕНЗИМАТИЧНІЙ СИСТЕМІ СЛІПОЇ КИШКИ ТА ПЕЧІНКИ ТВАРИН

Федець О. М.

ВСТУП

Від перших даних про органічний матеріал, який пов'язаний з метаболізмом сірки, понад 130 років тривають дослідження, які багаторазово підтвердили участь у клітинному гомеостазі глутатіону (GSH) – трипептиду, що складається з гліцину, цистеїну та глутамінової кислоти¹.

Глутатіон S-трансфераза (GST) каталізує зв'язування великої різноманітності електрофілів на сульфгідрильні групи GSH. Глутатіонпероксидаза (GPx) належить до основних анти-оксидантних ензимів, які відіграють важливу роль у захисті від пошкодження клітин і тканин активними формами кисню. Кінцевим продуктом цієї реакції є глутатіон дисульфід (GSSG). У клітинах GSH регенерується з GSSG в результаті реакції, що каталізується глутатіонредуктазою (GR).

Наше життя пов'язане з щоденним впливом ксенобіотиків, які були внесені в навколишнє середовище людиною або є в ньому природньо. Хімічні речовини використовуються як ліки, пестициди, харчові і кормові добавки та стабілізатори. Тобто існує сильна залежність від хімічних речовин із яких близько 80% є мало або зовсім не токсичні. Підвищена потреба в обізнаності про потенційну токсичність ксенобіотиків породила вимоги для проведення випробувань на токсичність всіх нових хімічних речовин на лабораторних тваринах. Тому розвивається прогностичний напрямок досліджень, метою якого є вивчення раціональних даних про токсичність на тваринних моделях і екстраполяція цих даних на людину та інші види тварин, які схильні до ризику. В контролі інтоксикації чи детоксикації ксенобіотиків важлива роль належить

¹ Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, de Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-503. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00504-5.

біотрансформації, яка є сукупністю всіх хімічних реакцій, які змінюють структуру, розчинність та можливий розподіл нехарчових сполук, які, як правило, є чужородні для організму. Результатом біотрансформації може бути утворення фармакологічно або токсично активних та неактивних метаболітів, які легше виділяються з організмів. Це головний процес ліквідації жиророзчинних ксенобіотиків, які накопичуються в організмі і мають токсичну дію. При біотрансформації також утворюються реакційноздатні проміжні продукти, які можуть взаємодіяти з молекулами клітин і викликати їх загибель, пошкодження тканин або геномні зміни, які в кінцевому підсумку спричиняють рак². У сільськогосподарських тварин важливість дослідження процесів біотрансформації зростає через постійний вплив промислових і сільськогосподарських забруднень та використання фармакологічно активних речовин. Біотрансформація у продуктивних видів тварин актуальна для ветеринарної медицини та для здоров'я людини³.

Для ліквідації хімічних речовин живі організми створили ензиматичні системи, які перетворюють екзогенні та ендogenousні сполуки у більш гідрофільні похідні через реакції біотрансформації. Їх можна розділити на дві фази: перша включає окиснення, відновлення і гідроліз, що викриває функціональні групи в молекулі та друга, що включає зв'язування субстратів першої фази або безпосередньо сполук, які не метаболізовані в першій фазі. Продукти біотрансформації менш активні від вихідних сполук, але деякі метаболіти виділяються в незмінному вигляді зі зміненими або навіть підвищеними біологічними або фармако-токсикологічними властивостями. Тому чинники, які впливають на експресію та активність ензимів, що метаболізують ксенобіотики, впливають на стійкість організму до них і на сприйнятливості до ліків і отрут⁴.

Здатність свійських тварин витримати дію ксенобіотиків досліджувалась мало. Така інформація необхідна, щоб встановити

² Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci*. 1986;63:933-42. DOI:10.2527/jas1986.633933x.

³ Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci*. 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

⁴ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun*. 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

міжвидові відмінності і для екстраполяції метаболічних і токсикологічних даних від одного виду тварин до іншого. Це необхідне для обґрунтування використання ветеринарних препаратів, що ліцензовані на основних видах, для використання невеликим або екзотичним продуктивним видам тварин. Також це необхідне для оцінки ризику потрапляння лікарських препаратів та інших хімічних засобів у тканини тварин та молоку які споживають люди⁵.

Через відсутність розуміння принципів проведення наукових досліджень, певні верстви суспільства впливають на дослідників, щоб змусити їх отримувати інформацію про токсичність хімічних речовин лише використовуючи сурогатні системи в умовах *in vitro*, зокрема ензими та ізольовані мікроорганізми. Звичайно ці системи є дуже корисними як додаток до розуміння загальної картини механізму взаємодії хімічної сполуки з тканиною в умовах *in vivo*⁶. До того ж всебічні дослідження на домашніх та свійських тваринах не можна виконати з етичних та економічних міркувань⁷. Але дослідження в умовах *in vitro* не є відповідною заміною здорового організму в якому на розвиток токсичних ефектів впливають динамічні процеси прийому їжі, розподілу, метаболізму, біотрансформації, активації і виділення⁸. При спробі екстралювати інформацію, отриману в одного виду тварин до іншого, було встановлено міжвидові різниці, що є основною проблемою. Тому необхідно оцінювати причини міжвидової відмінності в сприйнятливості до отруйних речовин, щоб, на основі досліджень на лабораторних тваринах, прогнозувати реакцію інших видів на хімічні сполуки. Більші знання про метаболізм цих речовин в одного виду і можливості іншого виду дадуть кращу оцінку прогнозування їх метаболічної долі і кінцевої токсичності⁹. Щоб гарантувати відтворюваність результатів

⁵ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

⁶ Friess SL. Critical issues facing animal scientists. *J Anim Sci.* 1983 Jan;56(1):217-21. doi: 10.2527/jas1983.561217x.

⁷ Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci.* 1986;63:933-42. DOI:10.2527/jas1986.633933x.

⁸ Friess SL. Critical issues facing animal scientists. *J Anim Sci.* 1983 Jan;56(1):217-21. doi: 10.2527/jas1983.561217x.

⁹ Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci.* 1986;63:933-42. DOI:10.2527/jas1986.633933x.

необхідно характеризувати повністю кожний вид тварин, що використовуються у дослідженні і тестуванні.

Інформацію, отриману від одного виду тварин важко екстраполювати до іншого. Тим не менш стверджують, що можливо використовувати один вид в якості моделі для інших не на основі екстраполяції а інтерполяції даних для кожного виду за даними порівняльного дослідження можливостей ензиматичної системи¹⁰.

В ряді досліджень були проведені порівняльні відмінності метаболізму ксенобіотиків між основними видами сільсько-господарських тварин, але відносно мало даних доступно про такі менш важливі продуктивні види як кінь і кріль. Ці види в останні роки набули більшого значення як другорядні продуктивні види в деяких країнах Європейського Союзу. Тому існує необхідність у порівняльних даних, оскільки не достатньо ліків, які зареєстровані для цих видів і це призводить до використання інших лікарських засобів, що затверджені для інших основних видів¹¹.

Є повідомлення про значні міжвидові відмінності в експресії і активності ензимів, які метаболізують ксенобіотики, але продуктивні види тварин були предметом лише обмеженого числа досліджень. Тому необхідні дослідження вмісту GSH та пов'язаних з ним ензимів у печінці і слизовій оболонці сліпої кишки тварин та порівняння міжвидових відмінностей.

1. Теоретичне обґрунтування проблеми

1.1. Глутатіон S-трансфераза кишок¹²

Ксенобіотики, що поступають в травну систему, контактують із її слизовою оболонкою, яка приймає участь у всмоктуванні та частковому виведенні цих екзогенних та додаткових ендогенних сполук. Одним із численних ензимів, що каталізують ці процеси є

¹⁰ Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

¹¹ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

¹² Федець ОМ. Глутатіонтрансферази кишок. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2014;16(3):328-38.

GST. Вперше її виявили у печінці¹³. У цій тканині проведено більшість досліджень ензиму по встановленню його будови, властивостей та функцій.

GST є чутливішим індикатором гепатоцелюлярних пошкоджень, ніж загальноприйняте визначення рівня трансаміназ. При некрозі гепатоцитів рівень GSTA в крові щурів зростає у 10-разів¹⁴. Цей ензим становить 10% розчинних протеїнів в печінці щурів¹⁵, або 5% загального протеїну цитозольної фракції печінки людини¹⁶. Протеїни, які беруть участь у перетворенні глутатіону в клітинах слизової оболонки ободової кишки миші (сюди входить і GST) становлять 3,7% від усіх функціональних протеїнів¹⁷.

Активність GST в тонких кишках людини становить 7,4% від загальної активності печінки¹⁸, в шлунку, ободовій та прямій кишках – 5%, в тонких кишках вона зменшується з проксимального до дистального відділу¹⁹. В сигмоподібному згині ободової кишки активність ензиму в 7 разів нижча, ніж в печінці²⁰.

Найвищий рівень експресії мРНК мікросомальної ізоформи mGST1 в печінці людини і щура. По відношенню до цієї тканини у тонких кишках людини цей показник становить 23%, а у ободовій

¹³ Booth J, Boyland E, Sims P. An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione. *Biochem J.* 1961;79(3):516-24. DOI: 10.1042/bj0790516.

¹⁴ Weiss YG, Bellin L, Kim PK, Andrejko KM, Haaxma CA, Raj N, et al. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats. *Am J Gastroint Liver Phys.* 2001;280(5):968-73. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G968.

¹⁵ Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-60. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.00343.

¹⁶ Wilce MC, Parker MW. Structure and function of glutathione S-transferases. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1205(1):1-18. DOI: 10.1016/0167-4838(94)90086-8.

¹⁷ Magdeldin S, Yoshida Y, Li H, Maeda Y, Yokoyama M, Enany S, et al. Murine colon proteome and characterization of the protein pathways. *BioData Min.* 2012;5(11):1-14. DOI: 10.1186/1756-0381-5-11.

¹⁸ Peters WH, Nagengast FM, van Tongeren JH. Glutathione S-transferase, cytochrome P450, and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in human small intestine and liver. *Gastroenterology.* 1989;96(3):783-9.

¹⁹ Siegers CP, Bartels L, Riemann D. Effects of fasting and glutathione depletors on the GSH-dependent enzyme system in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology.* 1989;38(2):121-8. DOI: 10.1159/000138529.

²⁰ Temellini A, Castiglioni M, Giuliani L, Mussi A, PC, Giulianotti PC, Pietrabissa A, et al. Glutathione conjugation with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB): Interindividual variability in human liver, lung, kidney and intestine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(9):498-503.

кишці – 35%; у шура в шлунку – 8%, 12-палій кишці – 4,3%, тонких кишках – 3,8%, ободовій кишці – 0,6%²¹.

Концентрація GSH у слизовій оболонці ободової і прямої кишки людини вдвічі менша ніж у печінці²². У слизовій оболонці 12-палої кишки концентрація GSH 17,6 нМоль/мг протеїну, а GSSG 0,32 нМоль/мг протеїну²³. Концентрація GSH в слизовій оболонці тонких кишок шура становить 2,96±0,26 ммоль/г тканини. Активність GST найвища в 12-палій кишці, а найнижча в кінці клубової, тобто зменшується в напрямку від порожньої до клубової кишки²⁴. У слизовій оболонці 12-палої кишки, порівняно з шлунком, вищі вміст GSH (0,0351 проти 0,023 мкмоль/мг протеїну), GSTA (20 проти 4,5 мкг/мг протеїну) та загальна активність GST (0,832 проти 0,6265 мкмоль/хв×мг протеїну), проте вміст GSTP навпаки вищий у шлунку (16,5 проти 11,2 мкг/мг протеїну)²⁵.

У слизовій оболонці 12-палої, порожньої та клубової кишок овець активність GST в 2-3 рази більша, ніж в сліпій та ободовій кишках (1,021-2,164 проти 0,314-0,799 мкмоль/хв×г тканини)²⁶.

Серед понад 45 сполук, з якими проявляє активність GST, найпоширенішим субстратом є 1-Cl-2,4 динітробензен (табл. 1).

²¹ Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues. A predominant alternate first exon in human tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x.

²² Siegers CP, Bartels L, Riemann D. Effects of fasting and glutathione depletors on the GSH-dependent enzyme system in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology.* 1989;38(2):121-8. DOI: 10.1159/000138529.

²³ Goichon A, Coëffier M, Claeysens S, Lecleire S, Cailleux AF, Bôle-Feysot C, et al. Effects of an enteral glucose supply on protein synthesis, proteolytic pathways, and proteome in human duodenal mucosa. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):784-94. DOI: 10.3945/ajcn.110.009738.

²⁴ Iizumi G, Sadoya Y, Hino S, Shibuya N, Kawabata H. Proteomic characterization of the site-dependent functional difference in the rat small intestine. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1774(10):1289-98. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

²⁵ Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

²⁶ Larrieu G, Kaddouri M, Galtier P. Comparison of mucosal drug conjugative rates along the gastrointestinal tract of female sheep. *J Vet Pharmacol.Ther.* 1991;14(3):263-8. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

З проксимального до середнього та дистального відділів тонких кишок щура активність GST з етакриновою кислотою також зменшується з 0,0291 до 0,0211 та 0,0131 мкмоль/хв×мг протеїну²⁷. За іншими даними²⁸ в тонких кишках вона становить 0,011, а в ободовій кишці 0,009 мкмоль/хв×мг протеїну.

Таблиця 1

Активність GST з 1-Cl-2,4 динітробенzenом (мкмоль/хв×мг протеїну) у слизовій оболонці кишок людини, щура, та миші

Ділянки кишечника	Людина	Щур	Миша
1	2	3	4
Тонка кишка	0,737 ²⁹ ; 0,116 ³⁰	1,3 ³¹ ; 0,832 ³² ; 0,5 ³³ ;	0,823 ³⁴ ; 0,39 ³⁵ ;

²⁷ Clifton G, Kaplowitz N. The glutathione S-transferases of the small intestine in the rat. *Cancer Res.* 1977;37(3):788-91.

²⁸ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J.* 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

²⁹ Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis.* 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.

³⁰ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

³¹ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

³² Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

³³ Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041.

³⁴ Benson AM, Barretto PB. Effects of disulfiram, diethyldithiocarbamate, bisethylxanthogen, and benzyl isothiocyanate on glutathione transferase activities in mouse organs. *Cancer Res.* 1985;45(9):4219-23.

³⁵ Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		0,25 ³⁶ , 0,363 верхній, 0,134 середній, 0,059 нижній відділ ³⁷ ; 0,11 ³⁸ , 0,069 ³⁹	0,346 ⁴⁰ ; 0,346 ⁴¹
Ободова кишка	0,171 ⁴² ;	0,7 ⁴³ ; 0,60 ⁴⁴ ;	0,64 ⁴⁵

organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

³⁶ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J*. 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

³⁷ van Lieshout EM, Tiemessen DM, Peters WH, Jansen JB. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glutathione S-transferases of the rat digestive tract. *Carcinogenesis*. 1997;18(3):485-90. DOI: 10.1093/carcin/18.3.485.

³⁸ Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J*. 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

³⁹ Ansil PN, Prabha SP, Nitha A, Latha MS. Chemopreventive effect of *Amorphophallus campanulatus* (Roxb.) blume tuber against aberrant crypt foci and cell proliferation in 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5331-9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5331.

⁴⁰ De Long MJ, Prochaska HJ, Talalay P. Tissue-specific induction patterns of cancer-protective enzymes in mice by tert-butyl-4-hydroxyanisole and related substituted phenols. *Cancer Res*. 1985;45(2):546-51.

⁴¹ Gao J, Kashfi K, Liu X, Rigas B. NO-donating aspirin induces phase II enzymes in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*. 2006;27(4):803-10. doi: 10.1093/carcin/bgi262.

⁴² Peters WH, Nagengast FM, Wobbes T. Glutathione S-transferases in normal and cancerous human colon tissue. *Carcinogenesis*. 1989;10(12):2371-4. DOI: 10.1093/carcin/10.12.2371.

⁴³ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr*. 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

⁴⁴ Challa A, Rao DR, Chawan CB, Shackelford L. Bifidobacterium longum and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*. 1997;18(3):517-21. doi: 10.1093/carcin/18.3.517.

⁴⁵ Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary

Продовження табл. 1

1	2	3	4
	0,170 (0,038-0,307) ⁴⁶ ; 0,116 ⁴⁷ ; 0,068 ⁴⁸	0,372 ⁴⁹ ; 0,25 ⁵⁰ ; 0,17 ⁵¹ ; 0,158 ⁵² ; 0,10 ⁵³ ; 0,084 ⁵⁴ ; 0,070-0,071 ⁵⁵ ;	

organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

⁴⁶ Redmond SM, Joncourt F, Buser K, Ziemiecki A, Altermatt HJ, Fey M, et al. Assessment of P-glycoprotein, glutathione-based detoxifying enzymes and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase as potential indicators of constitutive drug resistance in human colorectal tumors. *Cancer Res*. 1991;51(8):2092-7.

⁴⁷ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res*. 1989;49(17):4866-9.

⁴⁸ Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(2):140-3 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01068.x.

⁴⁹ Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res*. 1993;53(15):3493-8.

⁵⁰ Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041.

⁵¹ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J*. 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

⁵² Ghadi FE, Ghadi FE, Ghara AR, Bhattacharyya S, Dhawan DK. Selenium as a chemopreventive agent in experimentally induced colon carcinogenesis *World J Gastrointest Oncol*. 2009;1(1):74-81. DOI: 10.4251/wjgo.v1.i1.74.

⁵³ Bhattacharjee S, Rana T, Sengupta A. Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of GST activity by cardamom and cinnamon during chemically induced colon carcinogenesis in Swiss albino mice. *As Pac J Cancer Prev*. 2007;8(4):578-82.

⁵⁴ Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels *Clin Cancer Res*. 2001;7(5):1452-8.

⁵⁵ Ansil PN, Prabha SP, Nitha A, Latha MS. Chemopreventive effect of *Amorphophallus campanulatus* (Roxb.) blume tuber against aberrant crypt foci and

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
		0,068 ⁵⁶ ; 0,052-0,060 ⁵⁷ ; 0,052-0,074 ⁵⁸ ; 0,042 ⁵⁹	

З проксимального до середнього та дистального відділів тонких кишок щура активність GST з етакриноювою кислотою також зменшується з 0,0291 до 0,0211 та 0,0131 мкмоль/хв×мг протеїну⁶⁰. За іншими даними⁶¹ в тонких кишках вона становить 0,011, а в ободовій кишці 0,009 мкмоль/хв×мг протеїну.

У слизовій оболонці тонких кишок щура виявлені ізоензими GSTM1-1, GSTM4-4 та GSTP7-7⁶². Зокрема в 12-палій кишці присутні цитозольні GSTA і GSTP та мікросомальна GST⁶³.

cell proliferation in 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(9):5331-9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5331.

⁵⁶ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

⁵⁷ Challa A, Rao DR, Reddy BS. Interactive suppression of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon by phytic acid and green tea. *Carcinogenesis.* 1997;18(10):2023-6. DOI: 10.1093/carcin/18.10.2023.

⁵⁸ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

⁵⁹ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

⁶⁰ Clifton G, Kaplowitz N. The glutathione S-transferases of the small intestine in the rat. *Cancer.Res.* 1977;37(3):788-91.

⁶¹ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J.* 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

⁶² Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J.* 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

⁶³ Otieno MA, Baggs RB, Hayes JD, Anders MW. Immunolocalization of microsomal glutathione S-transferase in rat tissues. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(1):12-20.

В ободовій кишці виявлено ізоензими GSTA, GSTM та GSTP. Переважає у цій тканині GSTP, у жінок її активність в 1,6 раза вища ніж у чоловіків⁶⁴.

Рівень експресії GSTA2 у слизовій оболонці самців мавп у 8 разів вищий, ніж у самок. Така різниця може бути причиною статевих відмінностей у метаболізмі лікарських препаратів⁶⁵.

GSTA переважає в епітелії тонких кишок, але не в криптах, в епітелії ободової кишки відсутня, GSTP – в епітелії тонких і ободової кишок, GSTM виявлена лише в половини індивідів у епітелії тонких кишок, мікосомальна GST виявлена в незначних кількостях⁶⁶.

У 12-палій кишці людини вміст ізоензимів GSTA, GSTM та GSTP $8,441 \pm 1,365$, $0,536 \pm 0,248$ та $3,002 \pm 0,223$ мкг/мг протеїну. В прямій кишці переважають ізоензими GSTP – $2,849 \pm 0,246$, менше GSTM – $0,495 \pm 0,242$, а GSTA присутні в мінорній кількості $0,149 \pm 0,031$ мкг/мг протеїну⁶⁷. Концентрація GSTP в порожній, клубовій та ободовій кишках вища ніж в печінці, а GSTM виявлена не у всіх індивідів⁶⁸.

Серед ізоензимів шлунково-кишкового тракту людини переважають GSTP1, GSTA1 та GSTA2, а GSTM1 та GSTM3 є мінорними компонентами. Експресія GSTP1 зменшується від шлунка до ободової кишки. Експресія GSTA1 та GSTA2 найвища у 12-палій та тонких кишках, вона понижується з проксимального до дистального відділу тонких кишок. В ободовій кишці та шлунку експресія обидвох ізоензимів низька. Рівень експресії GSTA1 в 20-800 разів нижчий, ніж в тонких кишках. Відповідно ободова кишка і

⁶⁴ Singhal SS, Saxena M, Awasthi S, Ahmad H, Sharma R, Awasthi YC. Gender related differences in the expression and characteristics of glutathione S-transferases of human colon. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1171(1):19-26. DOI: 10.1016/0167-4781(92)90135-m.

⁶⁵ Uno Y, Ohuchi T, Uehara S, Kito G, Kamataki T, Nagata R. Sex-related differences in the expression of mfGSTA2, a novel GST identified in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Drug Metab Dispos*. 2009;37(3):453-6. DOI: 10.1124/dmd.108.023747.

⁶⁶ Hayes PC, Harrison DJ, Bouchier IA, McLellan LI, Hayes JD. Cytosolic and microsomal glutathione S-transferase isoenzymes in normal human liver and intestinal epithelium. *Gut*. 1989;30(6):854-9. DOI: 10.1136/gut.30.6.854.

⁶⁷ Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis*. 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.

⁶⁸ Corrigan AV, Kirsch RE. Glutathione S-transferase distribution and concentration in human organs. *Biochem Int*. 1988;16(3):443-8.

шлунок, порівняно з 12-палою та тонкими кишками, мають меншу здатність до детоксикації канцерогенів та, відповідно, більший ризик генотоксичного ефекту специфічних для GSTA1 субстратів, що може бути фактором більшої сприйнятливості до раку⁶⁹.

Мікробний статус впливає на експресію GST в тканинах господаря. Рівень GSTA1/2 у сліпій та ободовій кишках стерильних від мікрофлори щурів вищий за норму у 2,6-3,3 і 4-5 разів відповідно. Можливо це тому, що ця мікрофлора не контактує з компонентами корму, які впливають на ензими і у взаємодії мікроорганізм-господар є альтернативний механізм⁷⁰, зокрема і GST. У щурів з високим вмістом у дієті сахарози, насичених жирних кислот та казеїнату натрію рівень GSTP1 на 20% вищий, ніж у стерильних від мікрофлори тварин⁷¹.

Активність GST у щурів та мишей зростає під впливом (згодовування або ін'єкції) фенобарбіталу (в шлунку, 12-палій, порожній та ободовій кишках)⁷², бутилгідрокситолуену (в 12-палій, тонких та ободовій кишках)⁷³, 3-хлор-4- (дихлорметил)-5-гідрокси-2(5H)-фуранону (в 12-палій кишці на 59%)⁷⁴, піразолу (в ободовій кишці вдвічі)⁷⁵.

⁶⁹ Coles BF, Coles BF, Chen G, Kadlubar FF, Radominska-Pandya A. Interindividual variation and organ-specific patterns of glutathione S-transferase alpha, mu, and pi expression in gastrointestinal tract mucosa of normal individuals. *Arch Biochem Biophys.* 2002;403(2):270-6. DOI: 10.1016/s0003-9861(02)00226-6.

⁷⁰ Meinel W, Szeszny S, Brigelius-Flohé R, Blaut M, Glatt H. Impact of gut microbiota on intestinal and hepatic levels of phase 2 xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1179-86. DOI: 10.1124/dmd.108.025916.

⁷¹ van Lishaut S, Rechkemmer G, Rowland I, Dolara P, Pool-Zobel BL. The carbohydrate crystalline and colonic microflora modulate expression of glutathione S-transferase subunits in colon of rats. *Eur J Nutr.* 1999;38(2):76-83. DOI: 10.1007/s003940050047.

⁷² Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

⁷³ Jaeschke H, Wendel A. Manipulation of mouse organ glutathione contents. II: Time and dose-dependent induction of the glutathione conjugation system by phenolic antioxidants. *Toxicology.* 1986;39(1):59-70. DOI: 10.1016/0300-483x(86)90159-9.

⁷⁴ Heiskanen K, Linstrom-Seppä P, Haataja L, Vahtinen SL, Vartiainen T, Komulainen H. Altered enzyme activities of xenobiotic biotransformation in kidneys after subchronic administration of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) to rats. *Toxicology.* 1995;100(1-3):121-8. DOI: 10.1016/0300-483x(95)03075-q.

⁷⁵ Rosenberg DW, Mankowski DC. Induction of cyp2e-1 protein in mouse colon. *Carcinogenesis.* 1994;15(1):73-8. DOI: 10.1093/carcin/15.1.73.

Від бутилгідроксианізоли в слизовій оболонці тонких кишок щура зростає загальна активність GST в 2,3 рази, активність GSTM та GSTA в 1,3-1,5 та 1,6-2,1 рази⁷⁶ і рівень мРНК GSTM та GSTA в 15 та 100 разів, а зміни мРНК GSTP незначні⁷⁷.

Після ін'єкцій 1,2-диметилгідразину в слизовій оболонці ободової кишки мишей у 1,8 рази зростає активність GST⁷⁸. Проте інші дослідження не показали змін активності GST та вмісту GSH в слизовій оболонці ободової кишки щурів після ін'єкцій 1,2-диметилгідразину⁷⁹.

Наслідком згодовування щурам пронила-лізину (антиоксидант хлібної скоринки) є підвищення у слизовій оболонці сліпої та ободової кишок активності GSH-залежних ензимів (GST, GPx, GR), які понижувались в результаті ін'єкцій 1,2-диметилгідразину, що проявляє канцерогенну дію⁸⁰. Такий же ефект мало введення в раціон флаванону морину⁸¹ і екстракту орегано⁸².

Результатом підшкірного введення щурам глюкагон-подібного пептиду-2 було підвищення експресії GSTA (+91%) та кон'югації 1-Cl-2,4-динітробензену (+64%) у слизовій оболонці порожньої

⁷⁶ Nijhoff WA, Peters WH. Induction of rat hepatic and intestinal glutathione S-transferases by dietary butylated hydroxyanisole. *Biochem Pharm.* 1992;44(3):596-600. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90456-s.

⁷⁷ Pearson WR, Reinhart J, Sisk SC, Anderson KS, Adler PN. Tissue-specific induction of murine glutathione transferase mRNAs by butylated hydroxyanisole *J Biol Chem.* 1988;263(26):13324-32.

⁷⁸ Delker DA, Bammler TK, Rosenberg DW. A comparative study of hepatic and colonic metabolic enzymes in inbred mouse lines before and after treatment with the colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine. *Drug Metab. Dispos.* 1996;24(4):408-13.

⁷⁹ Tacchi-Bedford AM, Whyman GD, McLean AE. DNA alkylation by 1,2-dimethylhydrazine in the rat large intestine and liver: influence of diet and enzyme induction. *Toxicology.* 1988;50(2):181-91. DOI: 10.1016/0300-483x(88)90090-x.

⁸⁰ Selvam JP, Aranganathan S, Gopalan R, Nalini N. Chemopreventive efficacy of pronyl-lysine on lipid peroxidation and antioxidant status in rat colon carcinogenesis *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(3):293-302. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00670.x.

⁸¹ Sreedharan V, Venkatachalam KK, Namasivayam N. Effect of morin on tissue lipid peroxidation and antioxidant status in 1, 2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. *Invest New Drugs.* 2009;27(1):21-30. DOI: 10.1007/s10637-008-9136-1.

⁸² Srihari T, Sengottuvelan M, Nalini N. Dose-dependent effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *J Pharm Pharmacol.* 200;60(6):787-94. DOI: 10.1211/jpp.60.6.0015.

кишки⁸³. Механізм, за допомогою якого відбувається збільшення GSTA вивчений неповністю. Можливо глюкагон-подібний пептид-2 взаємодіє з ентероцитами через рецептори глюкагону, що призводить до активації протеїну G, а потім, до активації аденілатциклази. Збільшення формування цАМФ активує транскрипційні фактори, можливо, через протеїнкіназу A, що, в кінцевому рахунку, призводить до індукції транскрипції окремих генів, зокрема і гену GST⁸⁴.

За дії інсуліну, гепарину та похідних кортизолу в слизовій оболонці 12- палой кишки людини значно підвищується рівень GSTP і дещо менше GSTA і GSTT1. Менший ефект мали анальгетики парацетамол і метамізол та діуретичні препарати, а цитостатики навпаки пригнічували цей ензим⁸⁵.

У щурів, яким згодовували овес мікросомальна активність GST в ободовій кишці (0,0099 мкмоль/хв×мг протеїну) вдвічі вища ніж у тварин яким згодовували висівки пшениці (0,0047 мкмоль/хв×мг протеїну). Не виявлено дієтичного впливу на мікросомальну активність GST у тонкій кишці⁸⁶. Це пов'язане з продукцією проміжних сполук, що утворюються при перетравлюванні цих компонентів раціону⁸⁷. При згодовуванні щурам раціону із 12% вмістом ріпаку, під впливом глюкозинолатів в печінці та товстих кишках зростає активність GST, проте в тонких кишках змін немає⁸⁸.

⁸³ Villanueva SS, Perdomo VG, Ruiz ML, Rigalli JP, Arias A, Luquita MG, et al. Effect of glucagon-like peptide 2 on hepatic, renal, and intestinal disposition of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene Drug Metab. Dispos. 2012;40(7):1252-8. DOI: 10.1124/dmd.111.044339.

⁸⁴ Villanueva SS, Arias A, Ruiz ML, Rigalli JP, Pellegrino JM, Vore M, et al. Induction of intestinal multidrug resistance-associated protein 2 by glucagon-like Peptide 2 in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(2):332-41. DOI: 10.1124/jpet.110.171041.

⁸⁵ Hoensch H, Morgenstern I, Peterleit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HJM, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. Gut. 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

⁸⁶ Roland N, Nugon-Baudon L, Flinois JP, Beaune P. Hepatic and intestinal cytochrome P-450, glutathione-S-transferase and UDP-glucuronosyl transferase are affected by six types of dietary fiber in rats inoculated with human whole fecal flora. J Nutr. 1994;124(9):1581-7. DOI: 10.1093/jn/124.9.1581.

⁸⁷ Roland N, Nugon-Baudon L, Andrieux C, Szylił O. Comparative study of the fermentative characteristics of inulin and different types of fibre in rats inoculated with a human whole faecal flora. Brit J Nutr. 1995;74(2):239-49. DOI: 10.1079/bjn19950127.

⁸⁸ Roland N, Rabot S, Nugon-Baudon L. Modulation of the biological effects of glucosinolates by inulin and oat fibre in gnotobiotic rats inoculated with a human

При згодовуванні шурам висівок пшениці у 12-палій кишці підвищується активність GST. Це може бути результатом стимулюючого впливу дієти на ріст бактерій та безпосереднього адсорбцією і підвищеною ліквідацією дієтичного мутагена та (або) його метаболітів. Як результат у тварин понижуються мутації і ракові захворювання⁸⁹.

Активність GST була підвищена у слизовій оболонці порожньої кишки кіз, яким згодовували соєвий протеїн, але ніякої різниці пов'язаної з харчуванням не було помічено в печінці⁹⁰.

Дієтична глюкоза змінює експресію декількох протеїнів слизовій оболонки 12-палої кишки людини. Зокрема, підвищена експресія GSTO1 у відповідь на глюкозу протидіє перевиробництву вільних радикалів, які утворюються за рахунок аеробного метаболізму глюкози, а GSTO1, як елемент антиоксидантної систем, бере участь в поглинанні цих вільних радикалів⁹¹. Можливо цей механізм був причиною зростання рівня GSTA і GSTP у слизовій оболонці 12-палої кишки людей, які споживали більше фруктів та овочів⁹². Результатом такої дієти було зростання загальної активності GST і в слизовій оболонці прямої кишки⁹³.

whole faecal flora. *Food Chem Toxicol.* 1996;34(8):671-7. DOI: 10.1016/0278-6915(96)00038-5.

⁸⁹ Ferguson LR, Harris PJ, Kestell P, Zhu S, Munday R, Munday CM. Comparative effects in rats of intact wheat bran and two wheat bran fractions on the disposition of the mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline. *Mutat Res.* 2011;716(1-2):59-65. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.005.

⁹⁰ Kuhla S, Rudolph PE, Albrecht D, Schoenhusen U, Zitnan R, Tomek W, et al. A milk diet partly containing soy protein does not change growth but regulates jejunal proteins in young goats. *J Dairy Sci.* 2007;90(9):4334-45. DOI: 10.3168/jds.2007-0022.

⁹¹ Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues. A predominant alternate first exon in human tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x.

⁹² Hoensch H, Morgenstern I, Peterleit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

⁹³ Wark PA, Grubben MJ, Peters WH, Nagengast FM, Kampman E, Kok FJ, et al. Habitual consumption of fruits and vegetables: associations with human rectal glutathione S-transferase. *Carcinogenesis.* 2004;25(11):135-42. DOI: 10.1093/carcin/bgh238.

При споживанні глюкозинолатів в слизовій оболонці прямої кишки людини зростає рівень ізоензимів GSTA та GSTP на 30 і 15%⁹⁴. Дослідження проведені серед популяції мешканців Сингапуру показали, що споживання ізотіоціанатів, які присутні в овочах хрестоцвітних рослин, знижує ризик розвитку колоректального раку в осіб з нульовими генотипами GSTM1 та GSTT1 і, як наслідок, меншою здатністю метаболізувати та видаляти ізотіоціанати⁹⁵.

Ізотіоціанат сульфорафан, що утворюється з глюкозинолатів броколі, в просвіті порожньої кишки людини в основному пасивно транспортується в ентероцити, де проходить його зв'язування з GSH за участю GST, про що свідчить 2,5-кратне збільшення в ентероцитах експресії мРНК GSTA1. Після цього глутатіонові кон'югати всмоктуються в кров, або виводяться у просвіт кишки. Тут частина сульфорафану, що не всмокталась, неензиматично зв'язується з GSH, який надходить сюди з жовчю. Тобто транспорт сульфорафану через слизову оболонку незначний⁹⁶.

У щурів з хронічною діареєю на половину знижені концентрація GSH та активність GST в слизовій оболонці порожньої, клубової та ободової кишок⁹⁷.

Активність GST в слизовій оболонці ободової кишки людини при коліті зменшується на 30%⁹⁸.

⁹⁴ Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis*. 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.

⁹⁵ Seow A, Yuan JM, Sun CL, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*. 2002;23(12):2055-61. DOI: 10.1093/carcin/23.12.2055.

⁹⁶ Petri N, Tannergren C, Holst B, Mellon FA, Bao Y, Plumb GW. Absorption/metabolism of sulforaphane and quercetin, and regulation of phase II enzymes, in human jejunum in vivo. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(6):805-13. DOI: 10.1124/dmd.31.6.805.

⁹⁷ Nieto N, López-Pedrosa JM, Mesa MD, Torres MI, Fernández MI, Ríos A, et al. Chronic diarrhea impairs intestinal antioxidant defense system in rats at weaning. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):2044-50. DOI: 10.1023/a:1005603019800.

⁹⁸ Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(2):140-3 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01068.x.

У слизовій оболонці тонких кишок людей з діагнозом целиакія загальна активність GST та рівень GSTA пропорційно знижені залежно від ступеня патології слизової оболонки. В той же час рівні GSTM, GSTP, GSTT і GSH істотно не відрізняються⁹⁹.

Загальна активність GST в слизовій оболонці ободової кишки людини при раку зростає на половину. Оскільки експресія GSTP є в нормі і при патології, то саме визначення цього ізоензиму не може бути маркером карциноми ободової кишки. Проте підвищення рівня GSTP в пухлинах ободової кишки може свідчити про високу резистентність до протиракових препаратів¹⁰⁰. Інші дані показують зростання активності ензиму та концентрації GSH в два рази при карциномі ободової кишки¹⁰¹.

Згодовування щурам отриманої з часнику сірковмісної сполуки S-аліліцистеїну вело до підвищення активності GST в слизовій оболонці тонких та ободової кишок щурів¹⁰². Наслідком згодовування диалілдисульфїду було 3-разове підвищення загальної активності GST в слизовій оболонці шлунку і тонких кишок за рахунок ізоензимів GSTA та GSTM, але не GSTP, при цьому не було змін у печінці та слизовій оболонці ободової кишки¹⁰³. Результатом згодовування цим тваринам часнику обробленого високою температурою і тиском було підвищення активності GST в слизовій оболонці ободової та прямої кишок та зменшення формування

⁹⁹ Wahab PJ, Peters WH, Roelofs HM, Jansen JB. Glutathione S-transferases in small intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92(3):279-84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01092.x.

¹⁰⁰ Peters WH, Nagengast FM, Wobbes T. Glutathione S-transferases in normal and cancerous human colon tissue. *Carcinogenesis.* 1989;10(12):2371-4. DOI: 10.1093/carcin/10.12.2371.

¹⁰¹ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

¹⁰² Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041

¹⁰³ Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

індукованого 1,2- диметилгідрaziном O6-метилгуанiн ДНК-аддукту на 27,3%, що вказує на профiлактику канцерогенезу¹⁰⁴.

Згодовування шурам хiмiопрофiлактичних сполук, якi запобiгають виникненню пухлин в ободовiй кишцi було причиною 3-6 кратного зростання у цiй тканинi активностi GST, яка є одним з механiзмiв iнгiбування канцерогенезу¹⁰⁵.

У слизовiй оболонцi порожньої кишки шурiв лiнii Вiстар в результатi iн'єкцiй цисплатину проявляється токсична дiя через пошкодження ДНК i активнi форми кисню. Пошкодження ДНК призводить до активацiї p53, який дозволяє клiтинам вiдновити ДНК. Якщо ДНК залишається без репарацiї, це призводить до апоптозу через активацiю каспази-6 i каспази-3. Попередня обробка тварин хризином веде до зниження утворення активних форм кисню, пiдвищення вiмiсту GSH та активацiї GR, GPx i глюкозо-6-фосфат дегiдрогенази а також ензимiв другої фази метаболiзму (GST та хiнон-редуктази). Цi ефекти проявляються зниженням перекисного окиснення лiпiдiв клiтинних мембран¹⁰⁶.

В слизовiй оболонцi ободової кишки шурiв рiвень мРНК GSTP нижчий, нiж у тварин, що мали пухлини кишки пiсля згодовування азоксиметану¹⁰⁷. Високi концентрацiї GSH та пiдвищена активнiсть GST в новоутвореннях ободової кишки людини може сприяти iх стiйкостi до протипухлинних препаратiв¹⁰⁸.

¹⁰⁴ Chihara T, Shimpo K, Kaneko T, Beppu H, Tomatsu A, Sonoda S. Inhibitory effects of high temperature- and pressure-treated garlic on formation of 1,2-dimethylhydrazine-induced mucin-depleted foci and O(6)-methylguanine DNA adducts in the rat colorectum. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):827-31.

¹⁰⁵ Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res.* 1993;53(15):3493-8.

¹⁰⁶ Khan R, Khan AQ, Qamar W, Lateef A, Ali F, Rehman MU, et al. Chrysin abrogates cisplatin-induced oxidative stress, p53 expression, goblet cell disintegration and apoptotic responses in the jejunum of Wistar rats. *Br J Nutr.* 2012;108(9):1574-85. DOI: 10.1017/S0007114511007239.

¹⁰⁷ Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, et al. Giovanna Caderni Antitumorogenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2002;23(11):1953-60. DOI: 10.1093/carcin/23.11.1953.

¹⁰⁸ Butler RN, Butler WJ, Moraby Z, Fettman MJ, Khoo KK, Roberts-Thomson IC. Glutathione concentrations and glutathione S-transferase activity in human colonic neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9(1):60-3. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01217.x.

У пацієнтів з колоректальним раком експресія GSTP в 4 рази вища¹⁰⁹, зокрема експресія GSTP1 вища в 1,5 рази¹¹⁰. У популяції мешканців Сингапуру (які курили) генотиповий профіль GSTM1/GSTT1/GSTP1 пов'язаний з ризиком розвитку колоректального раку в результаті впливу колоректальних проканцерогенів, які присутні в тютюновому димі. Тобто GST бере участь в детоксикації канцерогенів тютюнового диму. В раціоні цієї популяції людей є мало канцерогенних поліциклічних ароматичних вуглеводнів та гетероциклічних ароматичних амінів. На противагу їм у раціоні представників західної культури ці сполуки присутні¹¹¹. Так, у голландців не виявлено статистично вірогідного взаємозв'язку між розвитком колоректального раку внаслідок куріння та генотипами GSTM1 і GSTT1¹¹², а у японців з GSTT1¹¹³. Дослідження проведені у США показали залежність розвитку колоректальної аденоми та генотипів GSTM1 і GSTT1, та відсутність взаємозв'язку з поліморфізмом GSTP1¹¹⁴. Не встановлено взаємозв'язку між поліморфізмом GSTP1 та розвитком колоректального раку і у населення Йорданії¹¹⁵. Проте дослідження проведені серед населення

¹⁰⁹ Sutoh I, Kohno H, Nakashima Y, Hishikawa Y, Tabara H, Tachibana M, et al. Concurrent expressions of metallothionein, glutathione S-transferase-pi, and P-glycoprotein in colorectal cancers. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(2):221-32. doi: 10.1007/BF02236987.

¹¹⁰ Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Zheng J, Yao CW, et al. Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase π -1 in human colorectal cancers. *Int J Oncol*. 2014;45(3):1275-83. DOI: 10.3892/ijo.2014.2522.

¹¹¹ Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, Van den Berg D, Jin A, Wang R, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis*. 2011;32(10):1507-11. DOI: 10.1093/carcin/bgr175.

¹¹² Lüchtenborg M, Weijenberg MP, Kampman E, van Muijen GN, Roemen GM, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutations, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Am J Epidemiology*. 2005;161(9):806-15. DOI: 10.1093/aje/kwi114.

¹¹³ Nisa H, Kono S, Yin G, Toyomura K, Nagano J, Mibu R, et al. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *BMC Cancer*. 2010;10(10):274. DOI: 10.1186/1471-2407-10-274.

¹¹⁴ Moore LE, Huang WY, Chatterjee N, Gunter M, Chanock S, Yeager M, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma. *Canc Epid Biom Prev*. 2005;14(7):1823-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0037.

¹¹⁵ Khabaz MN. The GSTP1 Ile105Val polymorphism is not associated with susceptibility to colorectal cancer. *Asian Pac. J Cancer Prev*. 2012;13(6):2949-53. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2949.

Китаю вказують на взаємозв'язок між генотипом GSTP1 та позитивними результатами хіміотерапії оксиплатином хворих колоректальним раком¹¹⁶. Встановлено також взаємозв'язок генотипу GSTM1 з розвитком колоректального раку внаслідок споживання м'яса, яке містить гетероциклічні аміни або поліциклічні ароматичні вуглеводні, що утворюються при його приготуванні¹¹⁷.

1.2. Охратоксин та глутатіон-залежні ензими¹¹⁸

Охратоксин (ОТ) потрапляє в організм тварин при згодовуванні кормів уражених грибами (*Penicillium verrucosum* Dierckx та *Aspergillus ochraceus* Wilhelm, останній зараз називають *Aspergillus alutaceus* Berkeley et Curtis¹¹⁹), що виробляють цей токсин. Охратоксини – це родина сполук з різною токсичністю, із загальною структурою дигідроізокумарину зв'язаного в положенні 7 через карбоксильну групу амідним зв'язком з L- β -фенілаланіном¹²⁰. Перший токсин був ідентифікований як ОТА, він є найпоширеніший. Виявлено ще інші форми та похідні ОТ^{121,122,123}.

¹¹⁶ Li HY, Ge X, Huang GM, Li KY, Zhao JQ, Yu XM, et al. GSTP1, ERCC1 and ERCC2 polymorphisms, expression and clinical outcome of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(7):3465-9. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3465.

¹¹⁷ Murtaugh MA, Sweeney C, Ma KN, Caan BJ, Slattery ML. The CYP1A1 genotype may alter the association of meat consumption patterns and preparation with the risk of colorectal cancer in men and women. *J Nutr.* 2005;135(2):179-86. DOI: 10.1093/jn/135.2.179.

¹¹⁸ Федець ОМ, Макух ЄМ, Вигнан ДС, Красневич АЯ. Охратоксин та глутатіон-залежні ензими. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2011;13(4):466-71.

¹¹⁹ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹²⁰ Harwig J, Munro IC. Mycotoxins of possible importance in diseases of Canadian farm animals. *Can Vet J.* 1975;16(5):125-41.

¹²¹ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹²² Hoehler DD, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27388.

¹²³ Tozlovanu R, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leschkowicz A, Manderville RA. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(9):1241-7. DOI: 10.1021/tx060138g.

Більшість ОТА з шлунково-кишкового тракту з током крові потрапляє у печінку. Тут він піддається біотрансформації¹²⁴ або в менш токсичні 4R- та 4S-гідроксипохідні, або в форму хінону (ОТQ) та гідрохінону (ОТНQ). Швидкість утворення 4R- та 4S-гідроксиОТА була лінійна протягом 10 хвилин при відсутності GSH і залежала від концентрації протеїну та наявності NADPH. У присутності GSH (5 мМ) швидкість реакції не змінилась, але реакція була лінійна протягом 40 хвилин, що свідчить про захисний ефект GSH, але не виявлено утворення кон'югатів GSH, а також формування 10-гідроксиОТА, який утворювався при метаболізмі ОТА у мікосоммах печінки кроля. При інкубації мікосом печінки з GST, NADPH та GSH (5 мМ) не утворювались інші метаболіти крім 4R- і 4S-гідроксиОТА. За дії пероксидаз також не утворювались метаболіти ОТА. Тому припускають що ці два ферменти незначно біотрансформують ОТА. ОТQ може ковалентно зв'язуватись з GSH з утворенням кон'югату ОТQGSН, і це веде до виснаження клітинного GSH та збільшує токсичність ОТА¹²⁵. Також ОТНQ і ОТQ здатні викликати пошкодження шляхом алкілування/відновлення, що є одним з шляхів окисного пошкодження токсином¹²⁶. Може утворюватись і більш токсичний лактон відкритий ОТА¹²⁷. GSH відіграє, головним чином, захисну роль проти реактивних метаболітів, які він зв'язує. У свою чергу, багато хімічних сполук демонструють підвищену токсичність, коли рівень GSH є вичерпаний¹²⁸. Проте є і протилежні дані, які показують, що в умовах *in vitro* пониження рівня GSH незначно збільшує цитотоксичність

¹²⁴ Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?. *Toxicol Sc.* 2001;59(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/59.1.59.

¹²⁵ Dai J, Park G, Wright MW, Adams M, Akman SA, Manderville RA. Detection and characterization of a glutathione conjugate of ochratoxin A. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(12):1581-8. DOI: 10.1021/tx0255929.

¹²⁶ Gillman IG, Clark TN, Manderville RA. Oxidation of ochratoxin A by an Fe-porphyrin system: model for enzymatic activation and DNA cleavage. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(11):1066-76. DOI: 10.1021/tx9901074.

¹²⁷ Hoehler DD, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27388.

¹²⁸ Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol Rev.* 1995;47(2):271-330.

індуковану ОТА, але механізми залучені в зниження токсичності, що настає при виснаженні GSH, ще нез'ясовані¹²⁹.

Формування та виведення ендogenous кон'югатів і ксенобіотиків з GSH мають життєво важливе значення в детоксикації і клітинному гомеостазі. Широка субстратна специфічність системи експорту кон'югатів дозволяє видаляти безліч сполук, які формуються у першій і другій фазах метаболізму ендogenous речовин і ксенобіотиків в гепатоцитах. Ця система експорту в гепатоцитах включає локалізований в апікальній мембрані MRP2, експресія якого зменшена у щурів при холестази, що свідчить про регуляцію цього протеїну при патології¹³⁰. При холестази понижений і рівень GSH печінки¹³¹.

Внутрішньоклітинний статус GSH є чутливим показником загального стану середовища та його здатності протидіяти токсинам. Зниження концентрації GSH може бути пов'язане з дією вільних радикалів. Зниження в клітині активності неензиматичних антиоксидантів збільшує сприйнятливість до пошкодження внаслідок перекисного окиснення¹³². Пероксид-індуковане зниження GSH пояснюється споживанням цього антиоксиданту і відсутністю субстратів для його синтезу¹³³.

При згодовуванні мишам ОТА в дозі 1,5 та 3 мг/кг живої маси, концентрація GSH в печінці знизилась із 74,63 до 34,18 та 42,45 мкг/100 мг тканини¹³⁴. За іншими даними концентрація GSH

¹²⁹ Simarro Doorten AY, Bull S, van der Doelen MA, Fink-Gremmels J. Metabolism-mediated cytotoxicity of ochratoxin A. *Toxicol Vitro*. 2004;18(3):271-7. DOI: 10.1016/j.tiv.2003.10.001.

¹³⁰ Keppler D, Konig J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *ASEB J*. 1997;11(7):509-16. DOI: 10.1096/fasebj.11.7.9212074.

¹³¹ Panozzo MP, Basso D, Balint L, Biasin MR, Bonvicini P, Metus P, et al. Altered lipid peroxidation/glutathione ratio in experimental extrahepatic cholestasis. *Clin Exp Pharm Physiol*. 1995;22(4):266-71. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb01992.x.

¹³² Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

¹³³ Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem*. 1984;259(9):5838-43.

¹³⁴ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

під впливом ОТА знизилась з 38 до 20¹³⁵ нмоль/мг. У печінці поросят таке зниження відбувається з 1,82 до 0,99¹³⁶ мкмоль/г протеїну. Проте така зміна є дозозалежна. У первинних гепатоцитах щура під впливом ОТА в дозі 1,5 мкМ концентрація GSH зросла на 35%, а вже коли доза ОТА була 3 та 6 мкМ кількість GSH знизилась на 20 і 45%¹³⁷. Під впливом ОТА знижується рівень GSH в сім'яниках мишей¹³⁸, у культурах клітин HepG2 і Vero¹³⁹ та нирки свині¹⁴⁰.

Оскільки GSH це є важливий антиоксидант, то зменшення його внутрішньоклітинної концентрації значно послаблює захист клітини від окиснення. Інгібування експресії інших ензимів з захисними властивостями може в подальшому збільшувати негативний вплив ОТА-опосередкованого зменшення GSH¹⁴¹. Багато генів, які регулюються ОТА, очевидно беруть участь у детоксикації та транспортних процесах. Вони включають в себе зокрема кілька GST-аз¹⁴². Наприклад, експресія субодиноці GSTP1 була знижена після введення ОТА. GSTP1, як вважають, грає роль в детоксикації

¹³⁵ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

¹³⁶ Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung.* 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

¹³⁷ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹³⁸ Verma R, Chakraborty D. *Embllica officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol Pharm.* 2008;65(2):187-94.

¹³⁹ Hassen W, Ayed-Boussema I, Bouslimi A, Bacha H. Heat shock proteins (Hsp 70) response is not systematic to cell stress: case of the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.* 2007;242(1-3):63-70. DOI: 10.1016/j.tox.2007.09.016.

¹⁴⁰ Klarić MS, Pepeljnjak S, Domijan AM, Petrik J. Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A. *Basic Clin Pharm Toxicol.* 2007;100(3):157-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.00019.x.

¹⁴¹ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁴² Marin-Kuan M, Nestler S, Verguet C, Bezençon C, Piguet D, Mansourian R, et al. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sc.* 2006;89(1):120-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfj017.

продукту перекисного окиснення ліпідів 4-гідроксиноненалу шляхом сполучення з GSH. 4-гідроксиноненал це реактивна хімічна сполука, яка зв'язується з макромолекулами, зокрема ДНК. Зниження експресії GSTP1 може призвести до зниження детоксикації та екскреції ОТА, або інших ксенобіотиків. Підвищена концентрація різних ксенобіотиків в клітині може призвести до їх спільної токсичної дії, зокрема між ОТА та інші мікотоксинами. У культурі первинних гепатоцитів щура під впливом ОТА крім змін ізоформи GSTP1 також знижується експресія ізоензимів GSTM1 і GSTA5. ОТА-індуковане виснаження цього клітинного механізму антиоксидантного захисту може призвести до збільшення окисних пошкоджень і цитотоксичності¹⁴³.

Існує різниця у потенціалі виживання між базальною і апікальною частиною клітин, що збігається з істотно нижчим рівнем GSH в базальній частині клітин в порівнянні з апікальною. Це дозволило припустити, що базальні частини можуть бути більш уразливі для вільних радикалів, ніж апікальні¹⁴⁴.

Якщо пероксиди спричиняють внутрішньоклітинне окиснення, то можна очікувати зменшення GSSG. Для підтримки окисно-відновного стану він утилізується GPx і активно експортується з клітини¹⁴⁵. Пероксид-індуковане зниження GSH пояснюється споживанням цього антиоксиданту і відсутністю субстратів для його синтезу. H₂O₂ і трет-бутилгідропероксид є потужними стимуляторами виділення GSSG з жовчю¹⁴⁶.

ОТА сприяє виробництву гідроксильних радикалів. Одним з кількох можливих наслідків цього процесу є формування перекисів ліпідів. Це породжує радикали супероксиду аніону і H₂O₂.

¹⁴³ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁴⁴ Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res.* 2001;155(1-2):1-8. DOI: 10.1016/s0378-5955(01)00224-6.

¹⁴⁵ Keppler D, König J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *ASEB J.* 1997;11(7):509-16. DOI: 10.1096/fasebj.11.7.9212074.

¹⁴⁶ Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1984;259(9):5838-43.

Відсутність достатніх кількостей NADPH і GSH перешкоджає утилізації H₂O₂ GSH-залежною GPx і NADPH-залежною GR¹⁴⁷.

При згодовуванні мишам ОТА в дозі 1,5 та 3 мг/кг живої маси, активність GST знизилась з 51,82 до 41,33 і 24,26 У/г протеїну, GPx з 0,41 до 0,27 і 0,15 У/г протеїну, GR з 3,13 до 2,43 і 1,69 У/г протеїну¹⁴⁸. Використання протягом семи тижнів кормів забруднених низьким рівнем ОТА викликає зниження активності GPx у гомогенаті печінки свиней з 2,02 до 0,88 У/г протеїну¹⁴⁹. Подібні зміни виявили і у печінці щурів¹⁵⁰. У морської свинки активність цього ензиму за дії ОТА зменшується з 5,32 до 3,41 U¹⁵¹. В первинних гепатоцитах щура під впливом ОТА знижується експресія ізоензимів GSTP1, GSTM1 та GSTA5¹⁵². В сім'яниках мишей яким згодовували ОТА зменшена активність GST, GPx і GR¹⁵³.

Проте згідно окремих даних¹⁵⁴ активність GPx у щура за дії ОТА навпаки зростає. Можливо причиною такого стану є низька доза токсину. Подібний ефект був у первинних гепатоцитах щура з концентрацією GSH, яка зростала при малій дозі ОТА, та

¹⁴⁷ Hoehler D, Marquardt RR, Frohlich AA. Lipid peroxidation as one mode of action in ochratoxin A toxicity in rats and chicks. *Can J Anim Sci.* 1997;77(2):287-92. DOI:10.4141/A96-096.

¹⁴⁸ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

¹⁴⁹ Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung.* 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

¹⁵⁰ Sutken E, Aral E, Ozdemir F, Uslu S, Alatas O, Colak O. Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. *Int J Toxicol.* 2007;26(1):81-7. DOI: 10.1080/10915810601122893.

¹⁵¹ Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res.* 2005;38(2):130-5. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00184.x.

¹⁵² Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁵³ Verma R, Chakraborty D. *Embllica officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol Pharm.* 2008;65(2):187-94.

¹⁵⁴ Soyoz M, Ozçelik N, Kiliç I, Altuntaş I. The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biol Toxicol.* 2004;20(4):213-9. DOI: 10.1023/b:cbto.0000038459.98032.34.

знижувалась при високих дозах¹⁵⁵. Тобто при проведенні експериментів¹⁵⁶ доза токсину була настільки незначна, що вона лише викликала стимулюючий ефект на глутатионову систему клітин. Це при тому, що шур є моногастричною твариною і у нього ОТА не перетворюється у нетоксичну α -форму до всмоктування в кров, як у тварин з багатокамерним шлунком¹⁵⁷. Після всмоктування в кров ОТА потрапляє в печінку де проявляється його токсична дія¹⁵⁸, та можливе лише часткове його знешкодження^{159,160,161}. А перетворення у ОТА у щурів відбувається за дії мікрофлори сліпої та ободової кишок¹⁶².

Після двох тижнів впливу ОТА в печінці мишей спостерігався апоптоз. При цьому було виявлено зниження концентрації GSH, який є один з найбільш поширених антиоксидантів в клітинах. Була висунута гіпотеза, що GSH відіграє роль у порятунку клітини від апоптозу. Такі зміни можуть бути в результаті окиснення GSH в GSSG, або виділення внутрішньоклітинного GSH, що викликане активацією різних його транспортерів. Ці механізми сприяють

¹⁵⁵ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁵⁶ Soyoz M, Özçelik N, Kiliç I, Altuntaş I. The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biol Toxicol.* 2004;20(4):213-9. DOI: 10.1023/b:cbto.0000038459.98032.34.

¹⁵⁷ Marin-Kuan M, Nestler S, Verguet C, Bezençon C, Piguet D, Mansourian R, et al. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sc.* 2006;89(1):120-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfj017

¹⁵⁸ Szczech G.M, Hood RD. Animal model of human disease: alimentary toxic aleukia, fetal brain necrosis, and renal tubular necrosis. *Amer J Pathol.* 1978;91(3):689-92.

¹⁵⁹ Storen O, Holm H, Stormer FC. Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl Environ Microb.* 1982;44(4):785-9. DOI: 10.1128/aem.44.4.785-789.1982.

¹⁶⁰ Stormer FC, Storen O, Hansen CE, Pedersen JJ, Aasen AJ. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from Ochratoxin A by rabbit liver microsomes *Appl Environ Microb.* 1983;45(4):1183-7. DOI: 10.1128/aem.45.4.1183-1187.1983.

¹⁶¹ Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

¹⁶² Madhyastha MS, Marquardt RR, Frohlich AA. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch Envir Cont Tox.* 1992;23(4):468-72. DOI: 10.1007/BF00203811.

виснаженню GSH. Після обробки печінки антиоксидантами проти токсичної дії ОТА тканина отримує захист шляхом активації печінкового статусу GSH, але не шляхом інгібування метаболізму ОТА. Для ефективного запобігання апоптозу інгібітор повинен мати здатність нейтралізувати радикали кисню. Клітинний окисно-відновний стан та рівновага між активними формами кисню, породженими ОТА, та їх детоксикація по антиоксидантному механізму може вплинути на ранні стадії апоптозу¹⁶³. Активність GPx, GR і GST була значно нижча в мишей оброблених ОТА, ніж в контролі. Зниження в GPx збільшує концентрацію H₂O₂, що є сигналом збільшення надалі окисного стресу. Активні форми кисню збільшують рівень GST, яка токсичні трансформує продукти перекисного окиснення ліпідів. Зменшення активності GST призведе до збільшення активності цих форм кисню¹⁶⁴.

1.3. Метаболізм охратоксину у тварин¹⁶⁵

В більшості видів тварин ОТА поглинається у кишках¹⁶⁶. У нирках, печінці та жирі свиней ОТА відкладається після згодовування цим тваринам корму, який забруднений токсином, тобто ОТА може бути прийнятий з харчового каналу без попередньої деградації¹⁶⁷. В умовах *in vitro* у проксимальному відділі тонких кишок свині може всмоктатись 87% ОТА¹⁶⁸.

¹⁶³ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

¹⁶⁴ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

¹⁶⁵ Федєць ОМ. Охратоксин: обмін та дія на організм тварин. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. 2011;2(23):480-4.

¹⁶⁶ Roth A, Chakor K, Creppy EE, Kane A, Roschenthaler R, Dirheimer G. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. *Toxicol.* 1988;48(3):293-308. doi: 10.1016/0300-483x(88)90110-2.

¹⁶⁷ Hult K, Teiling A, Gatenbeck S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl Environ Microbiol.* 1976; 32(3):443-4. doi: 10.1128/aem.32.3.443-444.1976.

¹⁶⁸ Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A. Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an *in vitro* gastrointestinal model. *J Agric Food Chem.* 2007; 13;55(12):4810-9. doi: 10.1021/jf0702803.

Після перорального введення ОТА шурам у їх сліпій та ободовій кишках виявлений лише метаболіт¹⁶⁹. Це тому, що з жовчю ОТА виділяється у формі глюкуронідів та сульфатів, які гідролізуються до ОТА та ОТа мікрофлорою кишок перед реабсорбцією¹⁷⁰. У моногастричних шурів перетворення ОТА у ОТа проходить в сліпій і ободовій кишках, де цей процес здійснює мікрофлора. Кислотний гідроліз ОТА в шлунку і ферментативний гідроліз в тонких кишках незначний, а гомогенати печінки взагалі не мали гідролітичної активності¹⁷¹. Нирки також не перетворюють ОТА у ОТа¹⁷². ОТА пасивно поглинається в шлунково-кишковому тракті у нейонізованій формі. Процес абсорбції відбувається навіть тоді, коли концентрація ОТА в плазмі крові вища, ніж у просвіті кишки. В умовах *in vitro* збільшене поглинання було при зменшенні значення рН та зростанні частки нейонізованої форми ОТА¹⁷³. Звідси був зроблений висновок, що ОТА швидше поглинається у тих відділах де нижче значення рН¹⁷⁴. У овець, з меншим показником рН вмістимого рубця (результат більшого вмісту концентратів в раціоні) було більше ОТА та його метаболіту ОТа (>97%) у сечі і калі. Було висловлене припущення, що зменшення показника рН сприяє прямому поглинанню ОТА в кров з рубця¹⁷⁵.

Мала кількість повідомлень про охратоксикоз у жуйних тварин можливо тому, що мікроорганізми рубця здатні гідролізувати ОТА у

¹⁶⁹ Galtier P, Charpentreau JL, Alvinerie M, Labouche C. The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos.* 1979;7(6):429-34.

¹⁷⁰ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁷¹ Madhyastha MS, Marquardt RR, Frohlich AA. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch Envir Cont Tox.* 1992;23(4):468-72. DOI: 10.1007/BF00203811.

¹⁷² Suzuki S, Satoh T, Yamazaki M. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. *Japan J Pharmacol.* 1977; 27(5):735-44. doi: 10.1254/jjp.27.735.

¹⁷³ Kumagai S. Effects of plasma ochratoxin A and luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. *Food Chem Toxicol.* 1988;26(9):753-8. doi: 10.1016/0278-6915(88)90210-4.

¹⁷⁴ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁷⁵ Xiao H, Marquardt RR, Frohlich AA, Phillips GD, Vitti TG. Effect of a hay and a grain diet on the rate of hydrolysis of ochratoxin A in the rumen of sheep. *J Anim Sci.* 1991;69(9):3706-14. doi: 10.2527/1991.6993706x.

нетоксичну α -форму¹⁷⁶. У корови проходить мікробна деградація корму, яка необхідна для його поглинання. Тому можливо, що ОТА розкладається мікроорганізмами до потрапляння в кров. Початковою мікробною деградацією ОТА є гідроліз пептидного зв'язку з формуванням ОТа і фенілаланіну. ОТа нетоксичний і ця деградація дозволяє жуйним тваринам бути менш чутливими до токсикозу ОТА. У корови мікробна деградація ОТА проходить лише у рубці, сітці та книжці і не відбувається у сичузі¹⁷⁷.

При згодовуванні коровам ОТА в молоці та сечі виявлений ОТа. Сам ОТА виявлений у молоці корів яким згодовували великі дози токсину 1,66 та 13,3 мг/кг живої маси. Для щура доза 20 мг/кг живої маси є летальна. Смертельна доза одноразового прийому для корови є висока, можливо більше ніж 13 мг/кг, для кози – більше 3 мг/кг. У корів ознаки токсикозу проявлялись при згодовуванні ОТА в дозі 13,3 мг/кг живої маси, а це у 23 рази більша концентрація порівняно з можливим згодовуванням зерна в якому виявили найбільшу концентрацію токсину. Тобто в природних умовах малоімовірно виявити гостре отруєння. У телят ще не функціонує рубець і тому для них доза нижча, проте теж вища, ніж можливе природне згодовування ураженого зерна у 6 разів. Токсичні ефекти більш ймовірні при хронічній інтоксикації. Аборт або загибель плода, які спостерігаються в гризунів, маловірогідні у худоби¹⁷⁸. У телят, яким згодовували ОТА, лише 10% його виділяється у незмінному вигляді з калом і сечею, а до 90% перетворюється у ОТа. При внутрішньовенному введенні ОТА його виявили в сечі та калі, тут не виявили ОТа. Тобто перетворювати ОТА у ОТа може лише мікрофлора травної системи. Перше поглинання ОТА в кров настає приблизно через 30 хвилин і проходить у передшлунках. Другий етап настає через 12 годин і він пов'язаний з ентерогепатичною циркуляцією, тобто поглинання відбувається у кишках¹⁷⁹.

¹⁷⁶ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁷⁷ Hult K, Teiling A, Gatenbeck S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl Environ Microbiol.* 1976; 32(3):443-4. doi: 10.1128/aem.32.3.443-444.1976.

¹⁷⁸ Ribelin WE, Fukushima K, Still PE. The toxicity of ochratoxin to ruminants. *Can J Comp Med.* 1978;42(2):172-6.

¹⁷⁹ Sreemannarayana O, Frohlich AA, Vitti TG, Marquardt RR, Abramson D. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. *J Anim Sci.* 1988;66(7):1703-11. doi: 10.2527/jas1988.6671703x.

Період напіввиведення ОТА залежить від виду організму. Так після перорального задавання риbam цей показник становив 0,68 години, а після внутрішньовенного введення мавпам 840 годин¹⁸⁰.

Головною особливістю токсикозу є ураження нирок. Поряд з цим є інші зміни. Зокрема у собак виявлено запалення слизової оболонки кишок¹⁸¹. У курчат бройлерів охратоксин проявляє гепатотоксичний ефект¹⁸². У свиней, які отримували високі пероральні дози токсину (>5 до 10 мг/кг) поряд з ураженням нирок спостерігали зміни у печінці і кишках¹⁸³. На щурах та мишах був показаний ембріотоксичний ефект ОТА, який проявлявся пренатальною смертністю і пороками розвитку плоду¹⁸⁴.

Наслідки охратоксикозу у кишках та печінці, які є характерні для моногастричних тварин детально описані у собак. Катарально-геморагічний ентерит, збільшення лімфатичних вузлів і зневоднення були основними явищами, які спостерігали при розтині. Найбільш суттєві зміни були в клубовій, сліпій, ободовій і прямій кишках, але спостерігались також в порожній кишці більшості тварин та в дванадцятипалій кишці кількох собак. Некроз печінкових клітин був інтенсивний у всіх собак, але частіше вогнища склалися з одного чи декількох некротичних гепатоцитів¹⁸⁵. Хронічний вплив малих доз ОТА при згодовуванні викликав новоутворення в печінці мишей і щурів¹⁸⁶.

Крім перетворення у ОТА, незначна частина ОТА мікросомами печінки щура перетворюється у 4R-гідроксиОТА та 4S-

¹⁸⁰ Hagelberg S, Hult K, Fuchs R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J Appl Toxicol.* 1989; 9(2):91-6. doi: 10.1002/jat.2550090204.

¹⁸¹ Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

¹⁸² Huff WE, Kubena LF, Harvey RB. Progression of ochratoxicosis in broiler chickens. *Poult Sci.* 1988;67(8):1139-46. doi: 10.3382/ps.0671139.

¹⁸³ Szczech G.M, Hood RD. Animal model of human disease: alimentary toxic aleukia, fetal brain necrosis, and renal tubular necrosis. *Amer J Pathol.* 1978;91(3):689-92.

¹⁸⁴ Harwig J, Munro IC. Mycotoxins of possible importance in diseases of Canadian farm animals. *Can Vet J.* 1975;16(5):125-41.

¹⁸⁵ Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

¹⁸⁶ Bendele AM, Carlton WW, Krogh P, Lillehoj EB. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J X C3H) F1 mouse. *J Natl Cancer Inst.* 1985;75(4):733-42.

гідроксиОТА¹⁸⁷, а у кроля було виявлене додатково утворення 10-гідроксиОТА¹⁸⁸. 4R-гідроксиОТА є основний гідроксипродукт у гризунів, а 4S ізомер є основним у свиней, 10-гідроксиОТА зустрічається лише у кролів¹⁸⁹. Гідроксиформи менш токсичні можливо тому, що вони швидше виводяться з калом і сечею¹⁹⁰. Проте лактон відкритий продукт ОТА, який виявили у гризунів, є більш токсичний ніж вихідний ОТА¹⁹¹. В організмі ОТА також піддається окисному дехлоруванню, в результаті якого утворюється окисно-відновна пара хінон-ОТ/гідрохінон-ОТ. ОТА з ДНК не взаємодіє але ковалентні ДНК аддукти можливі через вплив хінонових продуктів¹⁹². У дослідях з використанням міченого ОТА не було показане утворення ДНК аддуктів. Проте при фотоопроміненні ОТА в присутності дезоксигуанозину показане утворення ОТА-дезоксигуанозин аддукту¹⁹³. Основна дія ОТА на ДНК пов'язана не з утворенням аддуктів, а окисними пошкодженнями ДНК, що може бути поштовхом до запуску канцерогенного механізму¹⁹⁴. Окисне пошкодження може бути наслідком збільшення концентрації

¹⁸⁷ Storen O, Holm H, Stormer FC. Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl Environ Microb.* 1982;44(4):785-9. DOI: 10.1128/aem.44.4.785-789.1982.

¹⁸⁸ Stormer FC, Storen O, Hansen CE, Pedersen JL, Aasen AJ. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from Ochratoxin A by rabbit liver microsomes *Appl Environ Microb.* 1983;45(4):1183-7. DOI: 10.1128/aem.45.4.1183-1187.1983.

¹⁸⁹ Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

¹⁹⁰ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁹¹ Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

¹⁹² Tozlovanu R, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leszkwicz A, Manderville RA. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(9):1241-7. DOI: 10.1021/tx060138g.

¹⁹³ Mally A, Dekant W. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. *Food Addit Contam.* 2005;1:65-74. doi: 10.1080/02652030500317544.

¹⁹⁴ Kamp HG, Eisenbrand G, Janzowski C, Kiossev J, Latendresse JR, Schlatter J, et al. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(12):1160-7. doi: 10.1002/mnfr.200500124.

внутрішньоклітинного рівня активних форм кисню¹⁹⁵. Під впливом ОТА виявлене утворення до 30 аддуктів ДНК, проте вони утворюються в незначній кількості, що підтримує припущення про дію токсину не ковалентною взаємодією реактивних метаболітів з ДНК, а іншими механізмами, зокрема окисним стресом¹⁹⁶. Збільшення ендогенного окиснювального метаболізму, що індуковане ОТА, а не утворення аддуктів ДНК, було також причиною точкових мутацій¹⁹⁷. Якщо на сьогодні чітко встановлено, що ОТА індукує пошкодження ДНК¹⁹⁸, то з приводу існування ОТА-ДНК аддуктів ще досі триває дискусія¹⁹⁹. Так, при згодовуванні мишам ОТА у нирках і сім'яниках їх потомства виявленій С-С8-дезоксигуанозин-ОТА аддукт (С-С8-dG-ОТА, зв'язок С8 гуанозину і С5 ОТА), який може відігравати роль у розвитку раку сім'яників²⁰⁰. При більшій дозі ОТА спостерігали менше число ДНК аддуктів, оскільки була більша цитотоксичність внаслідок чого знижувалась загальна кількість ДНК. Тобто хронічний вплив малих доз ОТА більш руйнівний, ніж гострий вплив високих доз. Проте це лише з огляду на утворення аддуктів з якими пов'язують розвиток раку²⁰¹.

При згодовуванні ОТА в печінці мишей виявлене зниження концентрації ДНК, РНК та загального, кислого, основного і

¹⁹⁵ Arbillaga L, Azqueta A, van Delft JH, López de Cerain A. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;220(2):216-24. doi: 10.1016/j.taap.2007.01.008.

¹⁹⁶ Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?. *Toxicol Sc.* 2001;59(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/59.1.59.

¹⁹⁷ Palma N, Cinelli S, Sapora O, Wilson SH, Dogliotti E. Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(7):1031-7. doi: 10.1021/tx700027j.

¹⁹⁸ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Fenaille F, Holzhäuser D, Guignard G. Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses. *Toxicol Sci.* 2009;110(1):84-94. doi: 10.1093/toxsci/kfp090.

¹⁹⁹ Duarte SC, Pena A, Lino CM. Human ochratoxin a biomarkers--from exposure to effect. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41(3):187-212. doi: 10.3109/10408444.2010.529103.

²⁰⁰ Jennings-Gee JE, Tozlovanu M, Manderville R, Miller MS, Pfohl-Leskowicz A, Schwartz GG. Ochratoxin A: in utero exposure in mice induces adducts in testicular DNA. *Toxins.* 2010;2(6):1428-44. doi: 10.3390/toxins2061428.

²⁰¹ Pfohl-Leskowicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid involvement in nephropathies and associated urothelial tract tumours. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(4):465-83. doi: 10.2478/10004-1254-60-2009-2000.

нейтрального протеїну²⁰². Пероральне введення ОТ індукуює структурні хромосомні аберації у клітинах кісткового мозку та сперматозоїдах мишей, а в печінці спостерігали некротичні явища²⁰³. ОТА інгібує в нирках і печінці активність цитозольної фосфоенілпіруваткарбоккінази, яка є ключовим регулятором гліюконеогенезу. Також в нирках пригнічується синтез протеїну на 30-40%. Ефекти ОТА зникають при видаленні з нього фенілаланінової групи²⁰⁴, тобто при перетворенні в ОТа. Така дія ОТА проявляється не на рівні транскрипції, можливо на рівні післятранскрипційної модифікації і-РНК, або на рівні трансляції²⁰⁵. У гепатоцитах щурів ОТА інгібує фенілаланін-4-монооксигеназу і тим гальмує перетворення фенілаланіну в тирозин та інші метаболіти, а ОТа таку дію не проявляє. Також тут формується тирозин-ОТА²⁰⁶. У культурі гепатоцитів HepG2 ОТА регулює (вдвічі пригнічує) близько 250 генів, зокрема 13 генів, які кодують протеїни, що залучені в метаболізм вуглеводів і ліпідів²⁰⁷.

Здатність різних форм ОТ посилювати перекисне окиснення ліпідів пов'язана з наявністю в них фенольних гідроксильних груп²⁰⁸. При цьому утворюється комплекс ОТА з Fe^{3+} і проходить

²⁰² Verma R, Chakraborty D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblica officinalis* aqueous extract *Acta Pol Pharm.* 2008; 65(1):3-9.

²⁰³ El-Arab A.M.E, Girgis SM, Hegazy EM, El-Khalek AZB. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:6. doi: 10.1186/1472-6882-6-6.

²⁰⁴ Meisner H, Meisner P. Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Arch Biochem Biophys.* 1981;208(1):146-53. doi: 10.1016/0003-9861(81)90133-8.

²⁰⁵ Meisner H, Polsinelli L. Changes of renal mRNA species abundance by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(4):661-5. doi: 10.1016/0006-2952(86)90364-3.

²⁰⁶ Creppy EE, K Chakor K, Fisher MJ, Dirheimer G. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. *Arch Toxicol.* 1990;64(4):279-84. doi: 10.1007/BF01972987.

²⁰⁷ Hundhausen C, Boesch-Saadatmandi C, Matzner N, Lang F, Blank R, Wolfram S, et al. Ochratoxin A lowers mRNA levels of genes encoding for key proteins of liver cell metabolism. *Cancer Cenom Proteom.* 2008;5(6):319-32.

²⁰⁸ Rahimtula AD, Béréziat JC, Bussacchini-Griot V, Bartsch H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(23):4469-77. doi: 10.1016/0006-2952(88)90662-4.

відновлення Fe^{3+} до Fe^{2+} ²⁰⁹. Перекисне окиснення ліпідів супроводжується витоком Ca^{2+} з мікросом²¹⁰. ОТА збільшує проникність клітин для Ca^{2+} , а збільшена концентрація Ca^{2+} в клітині та наявність про-окиснювача ОТА збільшують витік електронів від дихального ланцюга на виробництво O_2^- і, отже, H_2O_2 . Це порушує гомеостаз всередині клітини і змінює метаболічні процеси та призводить до подальшого пошкодження клітин і може бути одним з механізмів, за допомогою яких ОТА проявляє свою токсичну дію²¹¹. Проте, згідно з іншими даними²¹² у культурі гепатоцитів НерG2 ОТА пригнічує вхід у клітину кальцію, чим порушує його гомеостаз.

В мітохондріях печінки ОТА порушує транспорт електронів і окисне фосфорилування через інгібування ензимів дихального ланцюга та вплив на мембрану мітохондрій²¹³. Таким чином проходить виснаження АТФ всередині мітохондрій.

Молекулярні механізми, які залучені в індуковані ОТА канцерогенез, тератогенний ефект, імуносупресію та інгібування мітозу не достатньо вивчені. Генотоксичні ефекти, інгібування синтезу ДНК і мітозу, а також гістопатологічні ефекти на ядрах клітин оброблених ОТА можна пояснити пошкодженням ДНК, які включають в себе утворення ДНК аддуктів і розриви ланцюгів ДНК. Тип загибелі клітин залишається невияснений, може йти через некроз або апоптоз²¹⁴. Про індукований токсичною дією ОТА апоптоз при якому спостерігали фрагментацію ДНК є також інші

²⁰⁹ Omar RF, Hasinoff BB, Mejilla F, Rahimtula AD. Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol.* 1990;40(6):1183-91. doi: 10.1016/0006-2952(90)90382-u.

²¹⁰ Khan S, Martin M, Bartsch H, Rahimtula AD. Perturbation of liver microsomal calcium homeostasis by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38(1):67-72. doi: 10.1016/0006-2952(89)90150-0.

²¹¹ Hoehler D, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. doi: 10.1074/jbc.271.44.27388.

²¹² Hundhausen C, Boesch-Saadatmandi C, Matzner N, Lang F, Blank R, Wolfram S, et al. Ochratoxin A lowers mRNA levels of genes encoding for key proteins of liver cell metabolism. *Cancer Genom Proteom.* 2008;5(6):319-32.

²¹³ Wei YH, Lu CY, Lin TN, Wei RD. Effect of ochratoxin A on rat liver mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Toxicology.* 1985;36(2-3):119-30. doi: 10.1016/0300-483x(85)90046-0.

²¹⁴ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

повідомлення²¹⁵. В культурі клітин шлунка ОТА впливав на G2 фазу клітинного циклу, про що свідчила понижена експресія ключових для цієї фази факторів. Як наслідок такої дії спостерігався апоптоз клітин²¹⁶. У гепатоцитах щура ОТА “звільняв” з мітохондрій апоптоз-індукуючий чинник, викликав конденсацію хроматину та його фрагментацію²¹⁷. Тобто під впливом ОТА в клітинах спрацьовував мітохондрій-залежний апоптоз²¹⁸.

2. Матеріал та методи досліджень

Сліпу кишку та печінку відбирали при забої самців 3 великої рогатої худоби (*Bos taurus*) віком 18 місяців, 3 овець (*Ovis aries*) віком 15-18 місяців, 3 свиней (*Sus domestica*) віком 8 місяців, 5 коней (*Equus calallus*) віком 7-8 років, 9 кролів (*Oryctolagus caniculus*) віком 5-6 місяців та самок 3 морських свинок (*Cavia porcellus*) віком 6 місяців. Додатково при дослідженні впливу ОТА 3 морським свинкам віком 6 місяців. кожного ранку 5 днів перорально вводили розчинений у NaHCO_3 ОТА у дозі 1,62 мг/кг живої маси.

Сліпа кишка була вирізана, розрізана вздовж та промита холодним ізотонічним розчином. Слизова оболонка була зішкрябана органічним склом. Печінка була промита ізотонічним розчином. Проби були прогомogenізовані за допомогою гомогенізатора Поттера-Елвегейма у 5 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,0), який містив 5 мМ EDTA та 1 мМ фенілметилсульфанілфториду. Потім проби відцентрифугували при 10 000 г 15 хв при 4°C. Супернатант був відібраний і використовувався для аналізів. В слизовій оболонці сліпої кишки великої рогатої худоби та вівці концентрація GSH не

²¹⁵ Golli-Bennour EE, Kouidhi B, Bouslimi A, Abid-Essefi S, Hassen W, Bacha H. Cytotoxicity and genotoxicity induced by aflatoxin B1, ochratoxin A, and their combination in cultured Vero cells. *J Bioch Mol Toxicol.* 2010;24(1):42-50. doi: 10.1002/jbt.20310.

²¹⁶ Cui J, Xing L, Li Z, Wu S, Wang J, Liu J, et al. Ochratoxin A induces G(2) phase arrest in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. *Xianghong Zhang. Toxicol Lett.* 15;193(2):152-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.12.019.

²¹⁷ Chopra M, Link P, Michels C, Schrenk D. Characterization of ochratoxin A-induced apoptosis in primary rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* 2010;26(3):239-54. doi: 10.1007/s10565-009-9131-0.

²¹⁸ Bouaziz C, Sharaf el dein O, Martel C, El Golli E, Abid-Essefi S, Brenner C, et al. Molecular events involved in ochratoxin A induced mitochondrial pathway of apoptosis, modulation by Bcl-2 family members. *Environ Toxicol.* 2011;26(6):579-90. doi: 10.1002/tox.20581.

визначена, бо метод не чутливий до такої малої його кількості. У вівці також не визначена активність ензимів.

Вміст GSH (2-аміно-5-{{2}[(карбоксиметил)аміно]-1-(меркаптометил)-2оксіетил}аміно}-5-оксипентанова кислота) був визначений за методом Beutler et al. (1963)²¹⁹.

Активність GST (КФ 2.5.1.18.; RX: глутатіон R-трансфераза – група ензимів із широкою субстратною специфічністю. R може бути аліфатичним, ароматичним чи гетероциклічним радикалом, а X – сульфатним, нітритним або галоїдним. Ензим каталізує також приєднання аліфатичних епоксидів та ареноксидів до GSH і відновлення ним поліолнітратів до поліолу та нітрилу, деякі реакції ізомеризації та взаємообміну дисульфідів²²⁰) була визначена за методом Habig et al. (1974)²²¹ з використанням в якості субстрату 1-хлор-2,4-динітробензену. Робочий розчин містив 1 мМ GSH та 1 мМ CDNB в 100 мМ калій-фосфатному буфері (pH 6,5).

Активність GPx (КФ 1.11.1.9.; глутатіон: перекис водню оксидоредуктаза – каталізує GSH-залежне відновлення H₂O₂²²²) була визначена за методом Pirie (1965)²²³. Робочий розчин містив 0,1 мМ GSH, 0,2 мМ H₂O₂, 1,5 мМ NaN₃, та 0,02 мМ EDTA в 100 мМ калій-фосфатному буфері (pH 7,0).

Активність (КФ 1.8.1.7.; глутатіон: NADP⁺ оксидоредуктаза – каталізує відновлення GSSG до глутатіону GSH²²⁴) була визначена за методом Carlberg and Mannervik (1975)²²⁵. Робочий розчин містив 1 мМ GSSG, 1 мМ NADPH та 0,5 мМ EDTA в 100 мМ калій-фосфатному буфері (pH 7,6).

²¹⁹ Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61(5):882-8.

²²⁰ IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.5.1.18. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC2/5/1/18.html>.

²²¹ Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.

²²² IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.11.1.9. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/11/1/9.html>.

²²³ Pirie A. Glutathione peroxidase in lens and a source of hydrogen peroxide in aqueous humour. *Biochem J.* 1965;96(1):244-53. DOI: 10.1042/bj0960244.

²²⁴ IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.8.1.7. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/8/1/7.html>.

²²⁵ Carlberg I, Mannervik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *J Biol Chem.* 1975;250(14):5475-80. DOI: 10.1042/bj0960244.

Концентрація розчинних протеїнів була визначена за методом Lowry et al. (1951)²²⁶, з використанням в якості стандарту бичачого сироваткового альбуміну. Статистичний аналіз був проведений з використанням t-критерію Ст'юдента. $P < 0,05$ вважалось статистично вірогідним.

3. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці тварин

3.1. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці великої рогатої худоби

Отримані дані концентрації GSH в печінці 34,2 нмоль/мг протеїну чи 2,803 мкмоль/г тканини (табл. 2)²²⁷ узгоджуються з літературними даними: в печінці кастрованих бичків 25,7±2,4 нмоль/мг протеїну²²⁸ і 2,86±2,4 ммоль (можливо ммоль/кг тканини)²²⁹. У дійних корів цей показник становить лише 12,64 нмоль/мг протеїну²³⁰. Така відмінність, можливо, пов'язана із статевими особливостями та типом продуктивності тварин. Тобто організм дійних корів витрачає більше GSH. При годівлі кастрованих бичків раціоном, що становить 60% від потреби, концентрація GSH в печінці буде ще менша – лише 6,71 нмоль/мг протеїну²³¹.

²²⁶ Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.

²²⁷ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(3):182-5.

²²⁸ Sansinanea A, Cerone S, Virkel G, Streitenberger S, Garcia M, Auza N. Nutritional condition affects the hepatic antioxidant systems in steers. *Vet Res Commun.* 2000;24(8):517-25. DOI: 10.1023/a:1006483601163.

²²⁹ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²³⁰ Abd Ellah MR, Okada K, Goryo M, Kobayashi S, Oishi A, Yasuda J. Total glutathione and glutathione reductase in bovine erythrocytes and liver biopsy. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):861-4. DOI: 10.1292/jvms.70.861.

²³¹ Sansinanea A, Cerone S, Virkel G, Streitenberger S, Garcia M, Auza N. Nutritional condition affects the hepatic antioxidant systems in steers. *Vet Res Commun.* 2000;24(8):517-25. DOI: 10.1023/a:1006483601163.

Концентрація GSH в печінці кроля і свині вдвічі більша (66,76 і 72,52 нмоль/мг протеїну)^{232,233}, така ж відмінність і в шура (5,53 мкмоль/г тканини)²³⁴.

Таблиця 2

**Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx
у слизовій оболонці сліпої кишки та печінці
великої рогатої худоби (M±m, n=3)**

Показники	Сліпа кишка	Печінка
GSH, нмоль/мг протеїну	-	34,20±4,031
GSH, мкмоль/г тканини	-	2,803±0,235
GST, нмоль/хв×мг протеїну	21,99±2,586 P<0,001	183,4±15,29
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	69,25±4,738 P<0,02	40,97±4,180
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	17,05±1,786 P<0,5	18,76±1,381

P – статистична вірогідність порівняно з печінкою.

Активність GST в печінці становить 183,4 нмоль/хв×мг протеїну. Цей показник менший ніж літературні дані 500 нмоль/хв×мг протеїну²³⁵, де активність ензиму визначали в цитозольній фракції відділеній від мікосом і вона вища, можливо, тому, що більша ступінь очистки протеїну, який перейшов зокрема у мікосомальну фракцію. Проте в печінці дійних корів показники ще вищі 956²³⁶ і

²³² Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²³³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

²³⁴ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²³⁵ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²³⁶ Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

1272²³⁷ нмоль/хв×мг протеїну. У інших видів тварин активність GST теж вища: у кроля – 1110²³⁸, свині – 480,7²³⁹ нмоль/хв×мг протеїну.

В доступній літературі немає даних досліджень активності GST у сліпій кишці великої рогатої худоби. В слизовій оболонці порожньої кишки дійних корів цей показник становить 688²⁴⁰, а в людини – 785²⁴¹ нмоль/хв×мг протеїну. В той же час в ободовій кишці людини активність коливається в межах 42-105 нмоль/хв×мг протеїну²⁴². З ободовою кишкою, в якій низька активність GST, межує якраз сліпа кишка. Тому отримана цифра 21,99 нмоль/хв×мг протеїну цілком можлива.

У кроля цей показник становить 112-159²⁴³, щура – 140²⁴⁴, свині – лише 17,25 нмоль/хв×мг протеїну²⁴⁵. Тобто, порівняно з цими видами тварин, активність ензиму в бика (21,99 нмоль/хв×мг протеїну) наближена до показника у свині.

Активність GPx в печінці та у слизовій оболонці сліпої кишки однакові. Згідно літературних даних цей показник становить

²³⁷ Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

²³⁸ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

²³⁹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁴⁰ Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

²⁴¹ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

²⁴² Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

²⁴³ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

²⁴⁴ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

²⁴⁵ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

15,8±2,2²⁴⁶ і 24,3±4,8²⁴⁷ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В дійних корів він значно вищий – 71,4±9,2 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁴⁸. Така висока активність властива і для GST. Це, можливо, теж пов'язано із статевими особливостями та типом продуктивності тварин. На активність GPx впливають й інші фактори. При жировому переродженні печінки активність ензиму зменшується з 24,3±4,8 до 14,4±1,7 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁴⁹.

Показник для слизової оболонки сліпої кишки 17,05 нмоль NADPH/хв×мг протеїну можна порівняти лише з іншими видами організмів. У свині та кроля він нижчий і становить, відповідно, 6,606 і 8,883 нмоль NADPH/хв×мг протеїну^{250,251}. Проте подібною є активність ензиму в червоподібному відростку сліпої кишки кроля – 23,66 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵².

Активність GR в печінці становить 40,97 нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В літературі наведені значно менші і більші цифри. Показник у корів 9,94 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵³ ще можна пояснити тим, що у них, порівняно з биками, значно вищі активності GST та GPx і багато GSH використовується на зв'язування з

²⁴⁶ Reffett JK, Spears JW, Brown TT Jr. Effect of dietary selenium on the primary and secondary immune response in calves challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J Nutr.* 1988;118(2):229-35. DOI: 10.1093/jn/118.2.229.

²⁴⁷ Abd Ellah MR, Niishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. *J Vet Med Sci.* 2004;66(10):1219-21. DOI: 10.1292/jvms.66.1219.

²⁴⁸ Harrison JH, Conrad HR. Selenium content and glutathione peroxidase activity in tissues of the dairy cow after short-term feeding. *J Dairy Sci.* 1984;67(10):2464-70. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(84)81598-2.

²⁴⁹ Abd Ellah MR, Niishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. *J Vet Med Sci.* 2004;66(10):1219-21. DOI: 10.1292/jvms.66.1219.

²⁵⁰ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁵¹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

²⁵² Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁵³ Abd Ellah MR, Okada K, Goryo M, Kobayashi S, Oishi A, Yasuda J. Total glutathione and glutathione reductase in bovine erythrocytes and liver biopsy. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):861-4. DOI: 10.1292/jvms.70.861.

ксенобіотиками, а тому його відновлення GR в печінці менше. Проте показник у кастрованих биків 121 нмоль NADPH/хв×мг протеїну більший втричі. Тут же вказано, що активність GR в печінці оленя 103, а шура 224 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵⁴. Але більшiсть інших літературних даних свідчать, що активність GR у печінці шура менша, наприклад 40,9 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵⁵. В інших видів тварин показники теж не високі: свиня 26,51²⁵⁶, кріль 21,80²⁵⁷, миші 68²⁵⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

Активність GR в сліпій кишці вірогідно вища ніж у печінці. Показник 69,25 нмоль NADPH/хв×мг протеїну такий, як і у свині – 69,29 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵⁹. Проте це значно більше, ніж в кроля 27,45²⁶⁰, чи шура 16²⁶¹ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

3.2. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці коня та вівці

У сліпій кишці коня (табл. 3)²⁶² концентрація GSH, при вираженні в нмоль/мг протеїну, майже в 6 разів менша ніж у печінці, а при

²⁵⁴ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²⁵⁵ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁵⁶ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁵⁷ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

²⁵⁸ Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ, Манторова НС, Шапиро ЛА. Влияние фенобарбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов. *Укр биохим журн.* 1990;62(4):60-6.

²⁵⁹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁶⁰ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

²⁶¹ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

²⁶² Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки коня та вівці. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2010;12(2):349-52.

вираженні в мкмоль/г тканини – в 12 разів. У сліпій кишці свині²⁶³ цей показник такий як і у коня, а у кроля вдвічі вищий²⁶⁴. Порівняно з конем у вівці вміст цієї сполуки у печінці вдвічі вищий. Цей показник (8,737 мкмоль/г тканини) узгоджується з даними літератури 10,88 мкмоль/г тканини²⁶⁵ і 2,961 мг/г тканини (це 11,25 мкмоль/г тканини)²⁶⁶.

Таблиця 3

**Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx
у слизовій оболонці сліпої кишки коня
та в печінці коня і вівці (M±m, n=3-5)**

Показники	Сліпа кишка коня	Печінка	
		Кінь	Вівця
GSH, нмоль/мг протеїну	9,184±0,927 P ₁ <0,001	53,60±2,404 P ₂ <0,01	134,0±12,11
GSH, мкмоль/г тканини	0,325±0,031 P ₁ <0,001	4,041±0,175 P ₂ <0,01	8,737±0,692
GST, нмоль/хв×мг протеїну	37,90±6,374 P ₁ <0,01	653,8±119,2 P ₂ <0,01	1965±243
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	28,55±4,077 P ₁ <0,02	11,52±1,776 P ₂ <0,001	33,99±1,394
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	4,374±0,865 P ₁ >0,05	7,655±1,155 P ₂ <0,001	33,50±2,275

P₁ – статистична вірогідність сліпої кишки коня порівняно з печінкою коня;

P₂ – статистична вірогідність печінки коня порівняно з печінкою вівці.

Активність GST в сліпій кишці коня аж у 17 разів менша ніж у його печінці. Порівняно з конем у вівці цей показник втричі вищий і

²⁶³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

²⁶⁴ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁶⁵ Deger Y, Ertekin A, Deger S, Mert H. Lipid peroxidation and antioxidant potential of sheep liver infected naturally with distomatosis. Turk Parazit Derg. 2008;32(1):23-6.

²⁶⁶ Swick RA, Miranda CL, Cheeke PR, Buhler DR. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids in sheep. J Anim Sci. 1983;56(4):887-94. DOI: 10.2527/jas1983.564887x.

становить 1,965 мкмоль/хв×мг протеїну. Така активність узгоджується з літературними даними 1,691²⁶⁷, 1,158²⁶⁸, 1,4, у кози 1,5²⁶⁹ мкмоль/хв×мг протеїну. В літературі немає даних активності GST у сліпій кишці коня. Тому для порівняння наведу отримані показники у інших видів тварин: криль 112-159²⁷⁰, велика рогата худоба 21,99²⁷¹, свиня 17,25²⁷², мкмоль/хв×мг протеїну.

Різниця в активності GPx в печінці та у слизовій оболонці сліпої кишки коня статистично не вірогідна. Таке було і у великої рогатої худоби²⁷³. У печінці вівці активність ензиму у 4 рази вища, ніж у коня. Згідно літературних даних цей показник у вівці становить 24,0±8,7²⁷⁴ і 18,71²⁷⁵ нмоль NADPH/хв×мг протеїну, що узгоджується з отриманими експериментальними даними. Проте є цифри які важко проаналізувати, бо автори використали перерахунок на грам

²⁶⁷ Swick RA, Miranda CL, Cheeke PR, Buhler DR. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids in sheep. *J Anim Sci.* 1983;56(4):887-94. DOI: 10.2527/jas1983.564887x.

²⁶⁸ Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

²⁶⁹ Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

²⁷⁰ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

²⁷¹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(3):182-5.

²⁷² Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁷³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(3):182-5.

²⁷⁴ Whanger PD, Schmitz JA, Oldfield JE. Effects of selenium and vitamin E on blood selenium levels, tissue glutathione peroxidase activities and white muscle disease in sheep fed purified or hay diets. *J Nutr.* 1977;107(7):1298-307. DOI: 10.1093/jn/107.7.1298.

²⁷⁵ Deger Y, Ertekin A, Deger S, Mert H. Lipid peroxidation and antioxidant potential of sheep liver infected naturally with distomatosis. *Turk Parazit Derg.* 2008;32(1):23-6.

тканини: 126²⁷⁶, 270 (10-тижневий вік) і 410 (5-тижневий вік)²⁷⁷ нмоль NADPH/хв×г тканини. У коня виявилась найнижча активність GPx як у сліпій кишці, так і у печінці. Можливо це особливості обміну речовин в його організмі, що залежить від типу травної системи.

Активність GR в сліпій кишці коня виявилась вдвічі вищою ніж у печінці. У печінці вівці активність цього ензиму порівняно з конем втричі вища, так як і GST та GPx. Найнижча активність GR у печінці можливо пов'язана із низькою активність GPx, тобто немає потреби відновлення більшої кількості GSSG.

3.3. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці кроля

У кроля (табл. 4)^{278,279,280} найбільша концентрація GSH у печінці, а у слизовій оболонці сліпої кишки та її червоподібного відростка вона статистично вірогідно менша в 2-10 разів, залежно від способу вираження концентрації (нмоль/мг протеїну та мкмоль/г тканини). В червоподібному відростку вміст GSH на половину вищий, ніж у сліпій кишці. Різниця по місяцях є для усіх досліджуваних тканин (в квітні менше, ніж в червні), але вони статистично не вірогідні при вираженні концентрації в нмоль/мг протеїну. В одиницях мкмоль/г тканини, статистично вірогідною є відмінність в сліпій кишці тварин.

²⁷⁶ Oh SH, Pope AL, Hoekstra WG. Dietary selenium requirements of sheep fed a practical-type diet as assessed by tissue glutathione peroxidase and other criteria. *J Anim Sci.* 1976;42:984-92. DOI: 10.2527/jas1976.424984x.

²⁷⁷ White CL, Caldwalader TK, Hoekstra WG, Pope AL. Effects of copper and molybdenum supplements on the copper and selenium status of pregnant ewes and lambs. *J Anim Sci.* 1989;67(3):803-9. DOI: 10.2527/jas1989.673803x.

²⁷⁸ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁷⁹ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(2):285-9.

²⁸⁰ Fedets OM, Kalachnyuk GI. Lactate dehydrogenase and glutathione S-transferase of mucosa of the caecum of rabbit. *Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду (м.Харків, 24-27 вересня 2006 р.)*. Харківський національний університет ім.В.Н. Каразіна. 2006;1:188.

Таблиця 4

**Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx
у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки
і її червоподібного відростка кроля (M±m, n=3-9)**

Показники	Печінка		Сліпа кишка		Червоподібний відросток сліпої кишки	
	Квітень	Червень	Квітень	Червень	Квітень	Червень
GSH, нмоль/мг протеїну	66,76±8,475		23,06±2,053 P ₁ <0,001		36,00±2,061 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	
	63,96±16,51 P ₃ >0,1	69,56±8,877	19,68±2,250 P ₁ <0,1 P ₃ <0,1	26,46±2,128 P ₁ <0,01	32,85±3,228 P ₁ <0,2 P ₂ <0,05 P ₃ <0,2	39,15±0,946 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
GSH, мкмоль/г тканини	6,446±0,785		0,606±0,058 P ₁ <0,01		1,901±0,124 P ₁ <0,02 P ₂ <0,01	
	5,520±1,352 P ₃ <0,5	7,371±0,629	0,493±0,043 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05	0,719±0,049 P ₁ <0,001	1,731±0,200 P ₁ <0,1 P ₂ <0,01 P ₃ <0,2	2,072±0,089 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001
GST, мкмоль/хв×мг протеїну	1,110±0,072		0,159±0,013 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05	0,112±0,006 P ₁ <0,001	0,115±0,004 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05 P ₃ <0,001	0,026±0,003 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	42,07±3,885		8,883±0,945 P ₁ <0,001		23,66±1,114 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	
	41,03±8,465 P ₃ >0,5	42,77±5,081	10,76±0,799 P ₁ <0,05 P ₃ <0,02	7,008±0,547 P ₁ <0,01	25,83±1,020 P ₁ <0,2 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05	21,50±0,698 P ₁ <0,02 P ₂ <0,001
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	21,80±2,087		27,45±2,073 P ₁ <0,2		21,54±3,354 P ₁ >0,5 P ₂ <0,5	

P₁ – статистична вірогідність порівняно з печінкою;

P₂ – статистична вірогідність порівняно із сліпою кишкою;

P₃ – статистична вірогідність порівняно з червнем.

Отримані дані узгоджуються з літературними, згідно яких концентрація цього метаболіту у печінці кролів становить 6,0±0,3²⁸¹

²⁸¹ Sarich TC, Adams SP, Petricca G, Wright JM. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):695-702.

та $8,4 \pm 1,1^{282}$ мкмоль/г тканини, в печінці шура цей показник становить 47^{283} нмоль/мг протеїну, або $3,53^{284}$ мкмоль/г тканини, шлунку – $3,31^{285}$, слизовій залозистої та незалозистої частин шлунку – $1,41$ та $0,80$, 12-ти палोї кишки – $0,81^{286}$, тонких кишок – $2,45^{287}$ і $3,87$, проксимального та дистального відділів клубової кишки – $3,57$ та $3,65^{288}$, товстих кишок – $1,65^{289}$ мкмоль/г тканини (в інших одиницях вираження у шура в слизовій оболонці стравоходу – 47 , тонких кишок – $18,6^{290}$, шлунку – 10 , ободової кишки – 7^{291} нмоль/мг протеїну). У клубовій кишці людини цей показник становить 77^{292} і 70 ± 15 , в ободовій 45 ± 8 , її сигмоподібній

²⁸² Such L, Rodriguez A, Alberola A, Lopez L, Ruiz R, Artal L, et al. Intrinsic changes on automatism, conduction, and refractoriness by exercise in isolated rabbit heart. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):225-9. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.225.

²⁸³ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

²⁸⁴ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁸⁵ Dengiz DO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):94-102. DOI: 10.1254/jphs.fp0070122.

²⁸⁶ Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol.* 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.

²⁸⁷ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁸⁸ Manju V, Balasubramaniyan V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(3):535-51.

²⁸⁹ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁹⁰ Darmon N, Péliissier MA, Heyman M, Albrecht R, Desjeux JF. Oxidative stress may contribute to the intestinal dysfunction of weanling rats fed a low protein diet. *J Nutr.* 1993;123(6):1068-75. DOI: 10.1093/jn/123.6.1068.

²⁹¹ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

²⁹² Berkhout M, Friederich P, Han J, van Krieken JH, Peters WH, Nagengast FM. Low detoxification capacity in the ileal pouch mucosa of patients with ulcerative

ділянці 75 ± 14 , прямій кишці 79 ± 19^{293} нмоль/мг протеїну. В слизовій оболонці ободової кишки людини – $3,4^{294}$ нмоль/мг протеїну, або $3,0^{295}$ і $0,167^{296}$ мкмоль/г тканини. В слизовій оболонці ободової кишки миші – $41,0^{297}$ нмоль/мг протеїну.

Проте є й інші, значно більші та менші, дані у печінці кроля $14,7 \pm 1,1^{298}$ мкмоль/г тканини і 195 ± 8^{299} та $33,7 \pm 0,4^{300}$ і $30,0 \pm 3,58^{301,302}$ нмоль/мг протеїну. Або в печінці щура показник становить $21,47$ мкмоль/г тканини³⁰³. Це більше в кілька разів і є можливе, але є й інші цифри, при обрахунку яких автори, напевно, зробили

colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):112-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000199222.50465.4f.

²⁹³ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

²⁹⁴ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

²⁹⁵ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

²⁹⁶ Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer World J Gastroenterol. 2005;11(3):403-6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.403.

²⁹⁷ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

²⁹⁸ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

²⁹⁹ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³⁰⁰ Gumieniczek A. Effects of repaglinide on oxidative stress in tissues of diabetic rabbits. *Diabet Res Clin Pract.* 2005;68(2):89-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.09.018.

³⁰¹ Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

³⁰² Hatipoglu A, Kanbagli O, Balkan J, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2004;68(10):2050-7. DOI: 10.1271/bbb.68.2050.

³⁰³ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

помилки. У щура в печінці – 4050 нмоль/мг протеїну, ободовій кишці – 4200 нмоль/мг протеїну³⁰⁴ і 7037 нмоль/мг протеїну³⁰⁵. Це більше у 100-200 разів.

При аналізі концентрації GSH в тканинах тварин забитих у серпні та у квітні виявлено значні відмінності. Найнижчий показник у сліпій кишці кролів забитих у квітні, а найвищий у серпні (різниця – 129%).

Якщо виразити концентрацію GSH в мкмоль/г тканини, то в сліпій кишці тварин двох сезонних груп вона значно нижча, ніж у її червоподібному відростку (квітень – 251, серпень – 52%) Найвищий показник у червоподібному відростку сліпої кишки, де сезонна відмінність становить 59%. У сліпій кишці різниця 45%, але протилежна. Дані сезонної відмінності не однозначні, тому на їх основі не можна зробити чіткі висновки.

Активність GST найвища у печінці кролів. Для порівняння у печінці людини – $1,32 \pm 0,12$ ³⁰⁶, $1,080 \pm 0,235$ ³⁰⁷, щура $-0,56 \pm 0,02$ ³⁰⁸, $1,2$ ³⁰⁹, $2,0$ ³¹⁰, $0,462 \pm 0,027$, миші – $1,231 \pm 0,104$ ³¹¹, $1,582 \pm 0,303$, ембріона миші – $1,260 \pm 0,212$ ³¹² мкмоль/хв×мг протеїну.

³⁰⁴ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

³⁰⁵ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

³⁰⁶ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³⁰⁷ Paolini MM, Barone E, Corsi C, Paganin C, Revoltella RP. Expression and inducibility of drug-metabolizing enzymes in novel murine liver epithelial cell lines and their ability to activate procarcinogens. *Canc Res.* 1999;51(1):301-9.

³⁰⁸ Бойцова ЛВ. Защитная роль глутатионовой системы в органах крыс при введении эмбихинона. *Укр биохим журн.* 1998;70(1):113-7.

³⁰⁹ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

³¹⁰ Catania VA, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD. Differential induction of glutathione S-transferase subunits by spironolactone in rat liver, jejunum and colon. *Life Sci.* 1998; 63(26):2285-93. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00517-7.

³¹¹ Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ, Манторова НС, Шапиро ЛА. Влияние фенобарбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов. *Укр биохим журн.* 1990;62(4):60-6.

³¹² Paolini MM, Barone E, Corsi C, Paganin C, Revoltella RP. Expression and inducibility of drug-metabolizing enzymes in novel murine liver epithelial cell lines and their ability to activate procarcinogens. *Canc Res.* 1999;51(1):301-9.

У сліпій кишці цей показник значно менший (квітень – 612, серпень – 891%). У червоподібному відросту активність GST ще менша (квітень – 612, серпень – 3269%). Статистично вірогідна є сезонна відмінність в активності ензиму у сліпій кишці (42%) та її червоподібному відростку (342%), що пов'язане, очевидно, із типом годівлі та умовами утримання тварин. Відмінності між ділянками сліпої кишки теж статистично вірогідні (квітень – 38%, серпень – аж 331%).

Отримані результати, які показують різницю активності GST між печінкою і слизовою оболонкою в 10 і більше разів, узгоджуються з літературними даними. У людини активність ензиму печінки $1,320 \pm 0,120$, слизової оболонки порожньої кишки $0,785 \pm 0,295$, клубової $0,440 \pm 0,086$, висхідної частини ободової $0,205 \pm 0,057$ ³¹³, клубової $0,431$ ³¹⁴, $0,408 \pm 0,104$, ободової $0,116 \pm 0,014$ ³¹⁵ мкмоль/хв×мг протеїну. У щура активність GST печінки 1,2, проксимальної та дистальної ділянок порожньої кишки 0,40 та 0,35, проксимальної та дистальної ділянок клубової кишки 0,26 і 0,10, сліпої 0,14, ободової $0,13$ ³¹⁶, за іншими даними печінки 2,0 порожньої кишки 0,310, ободової $0,135$ ³¹⁷ мкмоль/хв×мг протеїну.

Також ці літературні дані підтверджують отримані результати активності ензиму у слизовій оболонці кишки 0,026-0,159 мкмоль/хв×мг протеїну. Велике розходження даних червоподібного відростка сліпої кишки кролів забитих у квітні та серпні пояснюють результати інших дослідників, які відзначають значні відмінності у людини. Межі показника у порожній кишці

³¹³ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³¹⁴ Berkhout M, Friederich P, Han J, van Krieken JH, Peters WH, Nagengast FM. Low detoxification capacity in the ileal pouch mucosa of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):112-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000199222.50465.4f.

³¹⁵ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

³¹⁶ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

³¹⁷ Catania VA, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD. Differential induction of glutathione S-transferase subunits by spironolactone in rat liver, jejunum and colon. *Life Sci.* 1998; 63(26):2285-93. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00517-7.

0,490 і 1,080, висхідному коліні ободової 0,090 і 0,295³¹⁸, клубовій 0,042 і 0,734, ободовій 0,042 і 0,105, її сигмоподібному згині 0,025 і 0,160, прямій 0,053 і 0,210³¹⁹ мкмоль/хв×мг протеїну. На жаль, в доступній літературі мало результатів досліджень GSH в кишках кроля. У клубовій кишці 3-денних кролів активність GST становить 0,078±0,006³²⁰ мкмоль/хв×мг протеїну.

Найвища активність GPx, як і GSH, в печінці, а найнижча в сліпій кишці. В слизовій оболонці вона статистично вірогідно менша. В сліпій кишці на 374%, а її червоподібному відростку на 78%. Відмінності між відділами кишки теж статистично вірогідні і становлять 166%. Такі ж різниці і при порівнянні тканин, якщо дані розділити окремо по місяцях.

Порівняння показників за квітень і за червень показує, що в печінці змін немає. В слизовій оболонці активність ензиму вірогідно зменшується на 54% у сліпій кишці та на 20% у її червоподібному відростку. Це при тому, що концентрація GSH зростає відповідно на 34 і 19% (нмоль/мг протеїну) та на 46 і 20% (мкмоль/г тканини).

При порівнянні отриманих експериментальних даних з літературними, необхідно враховувати, що є два види активності GPx – загальна (активність визначають з кумен гідропероксидом чи трет-бутил гідропероксидом), та Se-залежна (активність визначають з H₂O₂).

Загальна активність ензиму у печінці кроля становить 152³²¹ нмоль NADPH/хв×мг протеїну, є і значно менша цифра – 2,23 нмоль NADPH/мг протеїну³²². Для порівнянні у печінці щура активність Se-

³¹⁸ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³¹⁹ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

³²⁰ Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

³²¹ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³²² Tsai AC, Kelley JJ. Effect of cholesterol feeding on hepatic fatty acid synthesis and serum and tissue enzyme activities in rabbits. *J Nutr.* 1978;108(2):226-31. DOI: 10.1093/jn/108.2.226.

залежної GPx становить 5,13, а загальна – 78,95³²³, 75,2³²⁴, 82,1³²⁵ і 160³²⁶, у людини – загальна 328, у миші – загальна 1011³²⁷ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

У щура в слизовій оболонці шлунка цей показник – 7,5³²⁸ (загальна), тонких кишок – 5,49³²⁹, верхнього, середнього і нижнього сегментів тонких кишок – 8,6, 7,9 і 5,4 (загальна), сліпої кишки – 6,5³³⁰ (загальна), ободової кишки – 10,12, а загальна 14,23³³¹, колоноцитах – 4,5-5³³² нмоль NADPH/хв×мг протеїну. У людини в слизовій оболонці клубової кишки – 12,0, ободової кишки – 7,8³³³ і

³²³ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

³²⁴ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³²⁵ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³²⁶ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

³²⁷ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

³²⁸ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³²⁹ Darmon N, Pélissier MA, Heyman M, Albrecht R, Desjeux JF. Oxidative stress may contribute to the intestinal dysfunction of weanling rats fed a low protein diet. *J Nutr.* 1993;123(6):1068-75. DOI: 10.1093/jn/123.6.1068.

³³⁰ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³³¹ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

³³² Sanders LM, Henderson CE, Hong MY, Barhoumi R, Burghardt RC, Wang N, et al. An increase in reactive oxygen species by dietary fish oil coupled with the attenuation of antioxidant defenses by dietary pectin enhances rat colonocyte apoptosis. *J Nutr.* 2004;134(12):3233-8. DOI: 10.1093/jn/134.12.3233.

³³³ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

9,9³³⁴, її сигмоподібному згині – 6,9, прямій кишці – 8,7, загальна в ободовій кишці – 26, в цій же кишці миші – 82³³⁵ нмоль/хв×мг протеїну.

Наведені літературні дані узгоджуються з отриманими експериментальними, різниця в кілька разів порівняно з іншими видами організмів можлива. Проте в літературі є цифри, які в сотні та тисячі разів вищі, як і концентрація GSH.

В печінці кролів цей показник становить 578, загальна – 851³³⁶, 2040³³⁷, 2045,1³³⁸ і 5000³³⁹, в мікосомах – 16 (загальна 98)³⁴⁰ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Для порівняння в печінці щура – 1364, загальна – 1148³⁴¹, 40000³⁴² нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В печінці

³³⁴ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

³³⁵ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

³³⁶ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

³³⁷ Hatipoglu A, Kanbagli O, Balkan J, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2004;68(10):2050-7. DOI: 10.1271/bbb.68.2050.

³³⁸ Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

³³⁹ Birkner E, Kasperczyk S, Kasperczyk A, Zalejska-Fiolka J, Zwirska-Korczala K, Stawiarska-Pieta B, et al. Metabolic and antioxidative changes in liver steatosis induced by high-fat, low-carbohydrate diet in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(6):45-58.

³⁴⁰ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

³⁴¹ Sharma RA, Ireson CR, Verschoye RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C, Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels *Clin Cancer Res.* 2001;7(5):1452-8.

³⁴² Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K. Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2007;71(9):2198-205. DOI: 10.1271/bbb.70158.

миші 16750 нмоль GSH/хв×мг протеїну³⁴³, 230000³⁴⁴ і 940000³⁴⁵, загальна 229000³⁴⁶ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В щура в слизовій оболонці стравоходу активність GPx становить 236 (загальна 194)³⁴⁷, шлунка – 1534 (загальна 1213)³⁴⁸, залозистої і незалозистої частин шлунку – 250 і 130³⁴⁹, 12-ти палії кишки – 140³⁵⁰, тонких кишок 6090, проксимального і дистального відділів клубової кишки – 4700 і 5340³⁵¹, ободової кишки 208 (загальна 213)³⁵² і 109 тис. (загальна)³⁵³

³⁴³ Raj Kapoor B, Sankari M, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath M, et al. Antitumor and cytotoxic effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich ascites carcinoma and human cancer cell lines. *BioSci Biotech Biochem*. 2007;71(9):2177-83. DOI: 10.1271/bbb.70149.

³⁴⁴ Irons R, Carlson BA, Hatfield DL, Davis CD. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J Nutr*. 2006;136(5):1311-7. DOI: 10.1093/jn/136.5.1311.

³⁴⁵ Matsuzuka T, Ozawa M, Nakamura A, Ushitani A, Hirabayashi M, Kanai Y. Effects of heat stress on the redox status in the oviduct and early embryonic development in mice. *J Reproduct. Develop*. 2005;51(2):281-7. DOI: 10.1262/jrd.16089.

³⁴⁶ Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K. Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *BioSci Biotechnol Biochem*. 2007;71(9):2198-205. DOI: 10.1271/bbb.70158.

³⁴⁷ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis*. 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

³⁴⁸ Van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis*. 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

³⁴⁹ Omar RF, Hasinoff BB, Mejilla F, Rahimtula AD. Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(6):1183-91. doi: 10.1016/0006-2952(90)90382-u.

³⁵⁰ Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol*. 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.

³⁵¹ Manju V, Balasubramanian V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10(3):535-51.

³⁵² van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis*. 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

³⁵³ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr*. 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В слизовій оболонці ободової кишки миші – 34000³⁵⁴ нмоль NADPH/×мг протеїну.

Активність GR в досліджуваних тканинах однакова. Тобто в печінці, де більше GSH, вища активність GPx та GST^{355,356}, активність GR така ж, як і в слизовій оболонці кишки.

Згідно літературних даних в цитозолі печінки кроля активність цього ензиму становить 65,7³⁵⁷ і 61,0, в мікосомах – 9,0³⁵⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Це майже втричі більше ніж наведені в таблиці дані. В інших видів тварин цей показник також більший – у щура 55,7³⁵⁹, 52,2³⁶⁰, 40,9³⁶¹, 38,86³⁶² і 37,8, а у миші 68,0³⁶³ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

³⁵⁴ Irons R, Carlson BA, Hatfield DL, Davis CD. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J Nutr.* 2006;136(5):1311-7. DOI: 10.1093/jn/136.5.1311.

³⁵⁵ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

³⁵⁶ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

³⁵⁷ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³⁵⁸ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

³⁵⁹ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³⁶⁰ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³⁶¹ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

³⁶² Бойцова ЛВ. Защитная роль глутатионовой системы в органах крыс при введении эмбриона. *Укр биохим журн.* 1998;70(1):113-7.

³⁶³ Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

В літературі є також результати, які важко пояснити – активність GR в печінці щура становить 2432³⁶⁴ мкмоль/хв×мг протеїну. Це в 50-100 тис. разів більше ніж отримані дані експерименту та наведені в літературі.

Але переважають вірогідні дані, що наближені до наведених експериментальних даних. Так, в слизовій оболонці сліпої кишки щура активність ензиму 16,0, шлунка – 19,3, верхнього сегменту тонких кишок – 50,0, середнього – 43,9, нижнього – 41,3³⁶⁵ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В цитозолі слизової оболонки клубової кишки новонародженого кроля активність ензиму в 10 разів вища 241,4³⁶⁶ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Можливо це помилка при перерахунку тому, що згідно інших дослідників³⁶⁷ у щура 7-денного віку порівняно з дорослим цей показник вдвічі менший. Також вищий показник і в слизовій оболонці ободової кишки щура 133³⁶⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

Літературні дані, згідно яких активність GR, як і GPx, більша в тисячі разів є скоріше розрахунковими помилками. Так у щура в слизовій оболонці шлунку цей показник становить 30500³⁶⁹, окремо в залозистій та незалозистій частинах шлунку – 9700 та 6600,

³⁶⁴ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

³⁶⁵ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³⁶⁶ Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

³⁶⁷ States B, Segal S. Interrelationship of glutathione-cystine transhydrogenase and glutathione reductase in developing rat intestine. *Biochem J.* 1973;132(3):623-31. DOI: 10.1042/bj1320623.

³⁶⁸ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

³⁶⁹ Dengiz DO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):94-102. DOI: 10.1254/jphs.fp0070122.

12-типалій кишці – 21800³⁷⁰, клубовій – 38000, порожній – 30000³⁷¹, тонких кишках – 15700, проксимальному відділі ободової кишки – 14900, дистальному – 15400³⁷² нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

3.4. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці свині

Концентрація GSH (нмоль/мг протеїну) в печінці у 7 разів вища, ніж в слизовій оболонці сліпої кишки (табл. 5)³⁷³. При вираженні цього показника в мкмоль/г тканини різниця буде становити 30 разів. Наближені дані наведені в літературі, згідно яких в печінці свиней концентрація GSH 3,8 мкмоль/г тканини³⁷⁴. Для порівняння в печінці і сліпій кишці кроля ці показники, відповідно, 6,446 і 0,606³⁷⁵ мкмоль/г тканини. Проте є опубліковані результати, які важко пояснити – в печінці свині цей показник 52,45 мг/г тканини³⁷⁶, тобто в 1 грамі тканини є аж 5% GSH. В іншій публікації³⁷⁷ ще більше –

³⁷⁰ Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol.* 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.

³⁷¹ States B, Segal S. Interrelationship of glutathione-cystine transhydrogenase and glutathione reductase in developing rat intestine. *Biochem J.* 1973;132(3):623-31. DOI: 10.1042/bj1320623.

³⁷² Manju V, Balasubramaniyan V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(3):535-51.

³⁷³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

³⁷⁴ Zidenberg-Cherr S, Halsted CH, Olin KL, Reisenauer AM, Keen CL. The effect of chronic alcohol ingestion on free radical defense in the miniature pig. *J Nutr.* 1990;120(2):213-7. DOI: 10.1093/jn/120.2.213.

³⁷⁵ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

³⁷⁶ Zhan XA, Wang M, Xu Z R, Li WF, Xin J. LiEffects of fluoride on hepatic antioxidant system and transcription of Cu/Zn SOD gene in young pigs. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(2):83-7. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.11.003.

³⁷⁷ Chen C, Qu L, Zhao J, Liu S, Deng G, Li B, et al. Accumulation of mercury, selenium and their binding proteins in porcine kidney and liver from mercury-exposed areas with the investigation of their redox responses. *Sc Total Envir.* 2006;366(2-3):627-37. DOI:10.1016/j.scitotenv.2005.12.021.

35,9 мг/мг протеїну. При перерахунку це буде приблизно 3,59 грам GSH на 1 грам тканини що є не можливе.

Активність GST в печінці становить 480,7 нмоль/хв×мг протеїну. Це узгоджується з літературними даними, де цей показник 513,4³⁷⁸ і 600³⁷⁹ нмоль/хв×мг протеїну. Є дані вдвічі вищі – 1190³⁸⁰ і 1210³⁸¹ нмоль/хв×мг протеїну. Таке коливання показника можливе. Проте є дуже відмінні дані. Наприклад в 1-місячних підсвинків активність ензиму 27³⁸² нмоль/хв×мг протеїну, що у 18 разів менше, ніж отримані дані. Можливо в молодих тварин активність ензиму є нижча, але така різниця занадто велика. Так в 3-денних кролів активність GST в сліпій кишці 78³⁸³ нмоль/хв×мг протеїну, а 6-7-місячних лише вдвічі вища – 112-159³⁸⁴ нмоль/хв×мг протеїну. Тому можна допустити, що збільшення активності у 18 разів неможливе. Незрозумілий є також показник 70000 нмоль/хв×мг протеїну³⁸⁵, що майже в 150 разів більше від отриманих експериментальних даних

³⁷⁸ Lei XC, Dann HM, Ross DA, Cheng WH, Combs GF, KR Roneker KR. Dietary selenium supplementation is required to support full expression of three selenium-dependent glutathione peroxidases in various tissues of weanling pigs. *J Nutr.* 1998;128(1):130-5. DOI: 10.1093/jn/128.1.130.

³⁷⁹ Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

³⁸⁰ Meissonnier GM, Laffitte J, Loiseau N, Benoit E, Raymond I, Pinton P, et al. Selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver during subchronic dietary exposure to aflatoxin B1. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(11):2145-54. DOI: 10.1016/j.fct.2007.05.012.

³⁸¹ Meissonnier GM, Laffitte J, Raymond I, Benoit E, Cossalter AM, Pinton P, et al. Subclinical doses of T-2 toxin impair acquired immune response and liver cytochrome P450 in pigs. *Toxicol.* 2008;247(1):46-54. DOI: 10.1016/j.tox.2008.02.003.

³⁸² Tulayakul P, Dong KS, Li JY, Manabe N, Kumagai S. The effect of feeding piglets with the diet containing green tea extracts or coumarin on in vitro metabolism of aflatoxin B1 by their tissues. *Toxicol.* 2007;50(3):339-48. DOI: 10.1016/j.toxicol.2007.04.005.

³⁸³ Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

³⁸⁴ Федєць ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

³⁸⁵ Vazquez-Medina JP, Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Elsner R. Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion. *Comp Biochem Physiol.* 2006;142(3-4):198-204. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.09.004.

480,7 нмоль/хв×мг протеїну. В кролів активність GST печінки вища і становить 1110³⁸⁶ нмоль/хв×мг протеїну.

Таблиця 5

Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx у слизовій оболонці сліпої кишки та печінці свині (M±m, n=3)

Показники	Сліпа кишка	Печінка
GSH, нмоль/мг протеїну	9,857±0,812 P<0,001	72,52±2,116
GSH, мкмоль/г тканини	0,277±0,019 P<0,001	6,175±0,288
GST, нмоль/хв×мг протеїну	17,25±4,928 P<0,01	480,7±70,78
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	69,29±8,040 P<0,01	26,51±4,202
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	6,606±1,675 P<0,001	69,10±2,065

P – статистична вірогідність порівняно з печінкою.

В слизовій оболонці сліпої кишки свині активність GST, як і концентрація GSH, в 30 разів менша, ніж в печінці.

Згідно літературних даних в тонкій кишці 1-місячних підсвинків активність GST становить 124³⁸⁷ нмоль/хв×мг протеїну, що більше в 7 разів. Наведене вище пояснення щодо сумнівності даних цієї статті можливо стосується і цього показника. До того ж, він у 5 разів більший, ніж в печінці тих самих тварин, а усі літературні дані навпаки вказують, що в печінці активність GST значно вища, ніж у слизовій оболонці кишок. З іншого боку помилка, можливо, є лише для печінки. Бо в людини, для прикладу, активність GST в порожній

³⁸⁶ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(2):285-9.

³⁸⁷ Tulayakul P, Dong KS, Li JY, Manabe N, Kumagai S. The effect of feeding piglets with the diet containing green tea extracts or coumarin on in vitro metabolism of aflatoxin B1 by their tissues. *Toxicol.* 2007;50(3):339-48. DOI: 10.1016/j.toxicol.2007.04.005.

кишці 785³⁸⁸ нмоль/хв×мг протеїну, а в ободовій 116³⁸⁹ нмоль/хв×мг протеїну і різниця теж становить 7 разів. Тобто між окремими відділами кишок існують значні відмінності. У кроля активність GST в сліпій кишці становить 112-159³⁹⁰, у шура – 140³⁹¹ нмоль/хв×мг протеїну. Тому можна вважати, що такий низький показник 17,25 нмоль/хв×мг протеїну є особливістю для сліпої кишки свині.

На активність GST може впливати годівля. Наприклад при згодовуванні свиням протеїнового ізоляту сої рівень транскрипції GST печінки у 2-3 ризи вищий ніж при годівлі казеїном³⁹².

Активність GPx в печінці теж значно вища, ніж у сліпій кишці. В літературі є багато інформації щодо цього ензиму в печінці свині. Проте для порівняння з експериментальними даними необхідно враховувати активність Se-залежної GPx. Отримані дані 69,1 нмоль GSH/хв×мг протеїну узгоджуються з літературними 33,9-113³⁹³ чи 137³⁹⁴ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

В слизовій оболонці сліпої кишки активність ензиму, порівняно з печінкою, в 10 разів менша і становить лише 6,606 нмоль GSH/хв×мг протеїну. На жаль мало інформації щодо досліджень ензиму в кишках свині. Для порівняння, активність GPx в сліпій кишці кроля

³⁸⁸ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³⁸⁹ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

³⁹⁰ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

³⁹¹ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

³⁹² Schwerin M. Dietary protein modifies hepatic gene expression associated with oxidative stress responsiveness in growing pigs. *FASEB J.* 2002;16(10):1322-4. DOI: 10.1096/fj.01-0734je.

³⁹³ Lauridsen C, Stagsted J, Jensen SK. n-6 and n-3 fatty acids ratio and vitamin E in porcine maternal diet influence the antioxidant status and immune cell eicosanoid response in the progeny. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;84(1-2):66-78. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2007.04.003.

³⁹⁴ Lauridsen CC, Hojsgaard S, Sorensen MT. Influence of dietary rapeseed oil, vitamin E, and copper on the performance and the antioxidative and oxidative status of pigs. *J Anim Sc.* 1999;77(4):906-16. DOI: 10.2527/1999.774906x.

8,883³⁹⁵ нмоль GSH/хв×мг протеїну, а в ободовій кишці людини 9,9³⁹⁶ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

На відміну від усіх попередніх показників, активність GR в печінці статистично вірогідно нижча (в 2,6 рази), ніж в сліпій кишці. Хоча показник в печінці 26,51 подібний до показника у кроля 21,80³⁹⁷ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Можливо у свині в слизовій оболонці кишок інтенсивніші процеси відновлення окисненого глутатіону. Бо в того ж кроля у сліпій кишці активність ензиму 27,45³⁹⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну наближена до печінки. Для порівняння, у щура активність GR висока в тонких кишках 41,3-50 нмоль NADPH/хв×мг протеїну, але і в печінці активність ензиму теж на цьому ж рівні 52,2³⁹⁹ і 55,7⁴⁰⁰ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Тому така висока активність GR в сліпій кишці властива, можливо, лише для свині.

3.5. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці морської свинки при гострому охратоксикозі

Концентрація GSH у печінці морських свинок, які одержували ОТА була на 21-25% меншою, ніж у контролі (табл. 6)^{401,402}. Ці дані,

³⁹⁵ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

³⁹⁶ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

³⁹⁷ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

³⁹⁸ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

³⁹⁹ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

⁴⁰⁰ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

⁴⁰¹ Федець ОМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими сліпої кишки та печінки морської свинки при гострому охратоксикозі. Наукові доповіді НУБіП України. 2011;6(28). http://nd.nubip.edu.ua/2011_6/11fom.pdf.

⁴⁰² Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Спосіб визначення стану інтоксикації організму тварин за охратоксикозу : пат. 119354 Україна, МПК

з виснаження GSH у тканині печінки, підтверджують концепцію про залучення GSH в апоптичний процес⁴⁰³.

Таблиця 6

Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx у слизовій оболонці сліпої кишки та печінці морської свинки при гострому охратокзикозі (M±m, n=3)

Показники	Печінка		Сліпа кишка	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
GSH, нмоль/мг протеїну	25,54±0,85	20,23±1,26 p<0,05	15,34±1,01	24,06±3,18 p>0,05
GSH, мкмоль/г тканини	3,62±0,12	2,73±0,17 p<0,02	0,74±0,05	0,98±0,12 p>0,05
GST, нмоль/хв×мг протеїну	675,5±52,15	545,5±31,55 p>0,05	20,98±1,35	33,89±2,69 p<0,02
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	6,65±0,89	4,40±0,65 p>0,05	-	-
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	25,26±1,74	18,98±1,15 p<0,05	17,49±1,52	31,54±2,92 p<0,02

Активність GST у печінці дослідних тварин під впливом ОТА знизилась на 20%. Хоча відмінності статистично не вірогідні, вони узгоджуються з результатами одержаними іншими дослідниками і загальною динамікою змін концентрації GSH тощо.

За даними вестернблот аналізу, в первинних гепатоцитах щура під впливом ОТА у дозі 3 та 6 мкМ знижується експресія ізоензимів GSTP1, GSTM1 та GSTA5⁴⁰⁴.

G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № u201702762; заявл. 24.03.2017; опубл. 25.09.2017, бюл. № 8.

⁴⁰³ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

⁴⁰⁴ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

Хоча печінка морської свинки не використовує Se для зменшення органічних пероксидів і GSTA2, головний чином, діє як не-Se залежна пероксидаза у печінці⁴⁰⁵, при окисному стресі клітина включає усі можливі механізми для запобігання пошкоджень, зокрема і Se-залежну GPx.

Активність GPx в печінці морських свинок під впливом ОТА знизилась на 34%. Як і у випадку з GST різниця статистично не вірогідна. Проте ці дані узгоджуються з літературними, згідно з якими різниця в активності GPx подібна – контроль і дослід відповідно 5,32 і 3,41 U⁴⁰⁶. Менша активність GPx, як компонента системи антиоксидантного захисту, підтверджує наявність в печінці окисного стресу, спричиненого ОТА, який стимулює перекисне окиснення ліпідів. Однак цей процес залежить від дози і низький вміст ОТА у кормі не стимулює перекисне окиснення ліпідів. Іншим поясненням пониження ензиматичної активності може бути пригнічення синтезу протеїну, що є відомим ефектом ОТА⁴⁰⁷.

Se-залежна GPx у печінці морської свинки становить приблизно 15% загальної активності, а при гель-фільтрації виявляється як фракція більшої молекулярної маси ніж фракція GST активності. У печінці морської свинки велика GPx активність належить ізоензиму GSTA2. Ця ізоформа не утилізує H₂O₂, але печінка морської свинки має високу активність каталази (у 5 разів вища ніж у щура). Таким чином, у печінці морської свинки функція GSTA2 фізіологічно знешкоджувати органічні гідрпероксиди, а каталази та Se-залежної GPx – пероксид Гідрогену⁴⁰⁸.

⁴⁰⁵ Kamei-Hayashi K, Oshino R, Hara S. Amino acid sequence of glutathione S-transferase a from guinea pig liver. *J Biochem.* 1993;114(6):835-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124265.

⁴⁰⁶ Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res.* 2005;38(2):130-5. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00184.x.

⁴⁰⁷ Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung.* 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

⁴⁰⁸ Oshino R, Kamei K, Nishioka M, Shin M. Purification and characterization of glutathione S-transferases from guinea pig liver. *J Biochem.* 1990 Jan;107(1):105-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122991.

GR перетворює GSSG в GSH⁴⁰⁹. Багато GSH залучено в утворення кон'югатів та виведення їх з клітини, тому мало залишається для GPx і, отже, мало буде GSSG, що є субстратом для GR. Активність цього ензиму в печінці дослідних морських свинок була меншою на 25%.

У інших видів тварин дія ОТА на показники GSH та GSH-залежних ензимів подібна. У печінці мишей⁴¹⁰ концентрація GSH під впливом ОТА знизилась з 38 до 20 нмоль/мг. Рівні антиоксидантних ензимів були також значно нижчими в мишей, оброблених ОТА, ніж у контролі.

При згодовуванні мишам ОТА в дозі 1,5 та 3 мг/кг живої маси, концентрація GSH знизилась із 74,63 до 34,18 та 42,45 мкг/100 мг тканини, активність GST – з 51,82 до 41,33 і 24,26 U/г протеїну, GPx – з 0,41 до 0,27 і 0,15 U/г протеїну, GR – з 3,13 до 2,43 і 1,69 U/г протеїну⁴¹¹.

Використання протягом семи тижнів кормів, забруднених низьким рівнем ОТА, призвело до подібних змін у гомогенаті печінки поросят: GSH контроль – 1,82±0,70, ОТА – 0,99±0,24 мкмоль/г протеїну, GPx контроль – 2,02±0,73, ОТА – 0,88±0,17 U/г протеїну⁴¹².

Результати власних досліджень та літературні дані свідчать про зниження у печінці дослідних тварин активності GSH-залежних ензимів та концентрації самого GSH. В той же час ці показники мали б зростати, оскільки для виведення ксенобіотиків потрібна вища активність GST, для знешкодження пероксидів необхідна GPx, активніша GR – для відновлення GSSG у GSH, без якого GST та GPx не виконуватимуть свої функції. Причиною низьких показників є ураження токсином самих гепатоцитів. Некротичні зміни у печінці

⁴⁰⁹ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

⁴¹⁰ Kamei-Hayashi K, Oshino R, Hara S. Amino acid sequence of glutathione S-transferase a from guinea pig liver. *J Biochem*. 1993;114(6):835-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124265.

⁴¹¹ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

⁴¹² Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung*. 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

собак при охратоксикозі були встановлені ще в дослідях Szczech et al. (1973)⁴¹³.

У первинних гепатоцитах щура концентрація GSH під впливом ОТА в дозі 1,5 мкМ зросла на 35%, а за дози ОТА 3 та 6 мкМ – знизилася на 20 і 45%⁴¹⁴.

При охратоксикозі зниження активності ензимів може бути у зв'язку із зниженням швидкості біосинтезу протеїнів шляхом конкурентного інгібування фенілаланін-тРНК-синтетази. Токсин виробляє активні форми кисню, які взаємодіють з протеїнами, ДНК і РНК, що впливає на загальне виробництві ензимів⁴¹⁵.

У морської свинки за дії ОТА концентрація загального протеїну сироватки крові зменшилась із 53,3 до 50,0 г/л, альбуміну з 29,60 до 28,98 г/л, α_1 -глобуліну з 3,98 до 2,81 г/л, α_2 -глобуліну з 10,41 до 9,86 г/л, β -глобуліну з 4,44 до 3,60 г/л, γ -глобуліну з 4,90 до 4,75 г/л⁴¹⁶.

На ранні стадії апоптозу, який спостерігався у печінці мишей під впливом ОТА, можуть впливати активні форми кисню та окисно-відновний стан у клітині⁴¹⁷, який забезпечують GSH-залежні ензими, які нейтралізують токсичну дію при малих дозах, що спостерігалось у наведених у таблиці показниках сліпої кишки.

Тому, на протигагу печінці, виявлена динаміка зростання концентрації GSH та активності GSH-залежних ензимів у слизовій оболонці сліпої кишки дослідних морських свинок. Із усього ОТА, що перорально потрапляє в організм, одна частина всмоктується і надходить у тканини, а інша у печінці частково перетворюється в менш токсичні гідроксипохідні або кон'югати. З печінки вони потрапляють у нирки і виводяться з сечею, або повертаються в просвіт

⁴¹³ Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

⁴¹⁴ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

⁴¹⁵ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

⁴¹⁶ Richard JL, Thurston JR, Deyoe BL, Booth GD. Effect of ochratoxin and aflatoxin on serum proteins, complement activity, and antibody production to *Brucella abortus* in guinea pigs. *Appl Microbiol.* 1975 Jan;29(1):27-9. doi: 10.1128/am.29.1.27-29.1975.

⁴¹⁷ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

кишки, де разом із ОТА, який не засвоївся у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, піддаються мікробній деградації у нетоксичну α -форму. І лише незначна частина ОТА, який згодували тварині, буде всмоктуватись слизовою оболонкою товстих кишок і тут проявляти свою цитотоксичну дію. Проте ця кількість ОТА, при дозі 1,62 мг/кг живої маси протягом 5 днів, настільки незначна, що лише стимулює глутатіонову систему клітин. Тобто слизова оболонка сліпої кишки завдяки своїм захисним механізмам уникає загибелі клітини та подальшої структурної деградації. На противагу печінці тут збільшується концентрація GSH на 32-57% та статистично вірогідно зростає активність GST і GR відповідно на 62 і 80%.

Активність Se-залежної GPx у слизовій оболонці сліпої кишки морської свинки у цих дослідках не виявлена. Інші дослідники⁴¹⁸ не встановили її також і у печінці морської свинки. Проте є дані, що активність GPx у печінці становить 4,60⁴¹⁹ U/г сирової тканини, 57,04⁴²⁰ U/г протеїну.

3.6. Порівняння активностей глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці різних видів тварин^{421,422}

Рівень GSH та активності GST були вірогідно вищі у печінці ніж у сліпій кишці тварин (рис. 1, 2). Така висока концентрація GSH та активність GST в печінці свідчить, що в цьому органі процеси знешкодження ксенобіотиків є інтенсивніші, хоча першою тканиною, яка контактує із екзогенними ксенобіотиками є слизова оболонка шлунково-кишкового тракту. Можливо така різниця ще й тому, що в печінці перетворюються не лише екзогенні ксенобіотики а й ендогенні сполуки.

⁴¹⁸ Lawrence RA, Burk RF. Species tissue and subcellular distribution of non Se-dependent glutathione peroxidase activity. *J Nutr.* 1978;108(2):211-5. DOI: 10.1093/jn/108.2.211.

⁴¹⁹ Oshino R, Kamei K, Nishioka M, Shin M. Purification and characterization of glutathione S-transferases from guinea pig liver. *J Biochem.* 1990 Jan;107(1):105-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122991.

⁴²⁰ Bertinato J, Hidioglou N, Peace R, Cockell KA, Trick KD, Jee P, et al. Sparing effects of selenium and ascorbic acid on vitamin C and E in guinea pig tissues. *Nutr J.* 2007;26(6):7-15. DOI: 10.1186/1475-2891-6-7.

⁴²¹ Fedets O. Comparison of activities of glutathione enzymes in ceacum and liver of cattle, horse, pig, rabbit, and sheep. *Bulg J Agric Sci.* 2015;21(3):698-702.

⁴²² Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими печінки та сліпої кишки тварин. *Біологія тварин.* 2016;18(4):98-105.

Згідно літературних даних шурів активність цитозольної GST у кишках була також значно нижча, ніж в печінці^{423,424}. У слизовій оболонці дванадцятипалої кишки бика присутні усі основні класи GST, зокрема і GSTP, що підкреслюючи важливість кишки в детоксикації ксенобіотиків за участю GSH⁴²⁵.

Реакція GST на катехіни відрізняється в печінці і слизовій оболонці тонких кишок. Ця пояснюється тим, що на печінку і кишечник діють не однакові метаболітів катехінів. Печінка отримує катехіни та їх метаболіти з крові, а кишкові клітини контактують безпосередньо з кон'югатами і бактеріальними метаболітами з одного боку та з метаболітами з крові⁴²⁶.

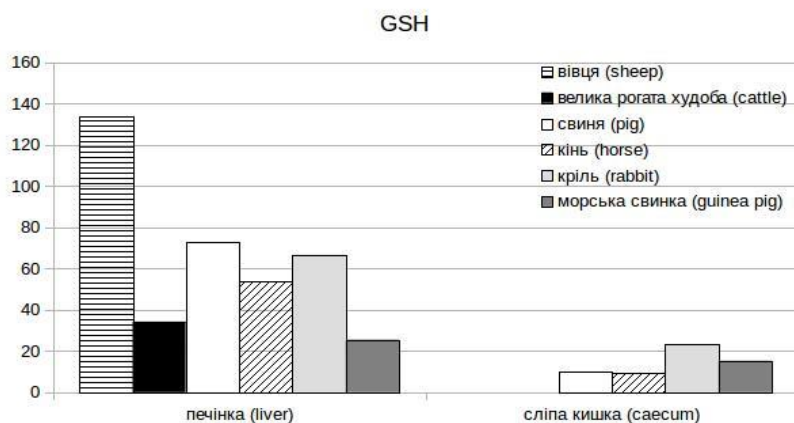


Рис. 1. Концентрація GSH (нмоль/мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

⁴²³ Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J.* 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

⁴²⁴ Alin P, Jensson H, Guthenberg C, Danielson UH, Tahir MK, Mannervik B. Purification of major basic glutathione transferase isoenzymes from rat liver by use of affinity chromatography and fast protein liquid chromatofocusing. *Anal Biochem.* 1985;146(2):313-20. DOI: 10.1016/0003-2697(85)90545-7.

⁴²⁵ Virkel G, Carletti M, Cantiello M, Della Donna L, Gardini G, Girolami F, et al. Characterization of xenobiotic metabolizing enzymes in bovine small intestinal mucosa. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(3):295-303. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01137.x.2010.

⁴²⁶ Lhoste EF, Ouriet V, Bruel S, Flinois JP, Brezillon C, Magdalou J, et al. The human colonic microflora influences the alterations of xenobiotic-metabolizing enzymes by catechins in male F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(5):695-702. DOI: 10.1016/s0278-6915(03)00010-3.

У печінці активність GST в порядку від високої до низької розподілилась наступним чином: вівця>кріль>морська свинка>свинка>кінь>велика рогата худоба.

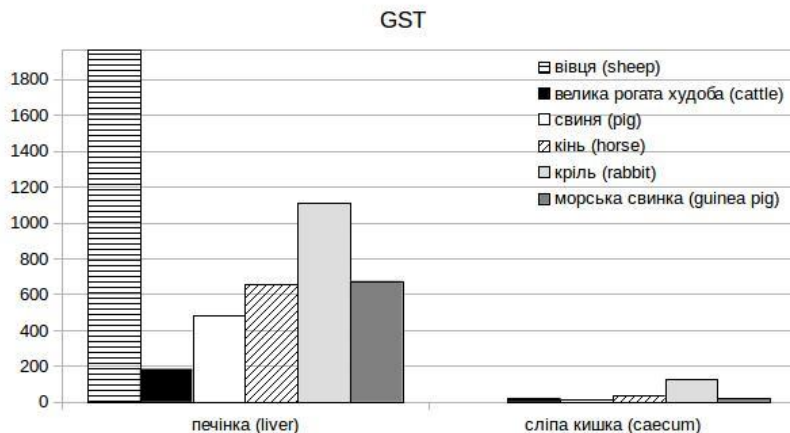


Рис. 2. Активність GST (нмоль/мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

За даними Gusson et al. (2006)⁴²⁷ активність цитозольної GST була значно вищою у кроликів, коней і свиней, ніж у шурів, курчат бройлерів і великої рогатої худоби. Зокрема, у великої рогатої худоби дуже низькі показники, приблизно від однієї третьої до однієї п'ятнадцятої активності в інших видів продуктивних тварин. Тобто у великої рогатої худоби знижена ефективність об'єднання із 1,2-дихлор-4-нітробенzenом, особливо в порівнянні з кролем, конем і свинею. При визначенні швидкості кон'югації з 1,2-дихлор-4-нітробенzenом або етакриною кислотою встановлено, що велика рогата худоба також експресує GSTM та GSTP на дуже низькому рівні. Проте коні навпаки порівняно добре кон'югують ці та інші GSH-залежні субстрати і зокрема етакринову кислоту, яка є специфічним маркером GSTP.

⁴²⁷ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

Згідно з Sivapathasundaram et al. (2003)⁴²⁸ активність GST та GR була значно менша у печінці великої рогатої худоби та оленів ніж у щурів. Крім того, рівні GSH були значно нижчі, у цих домашніх тварин в порівнянні з щурами. Це дозволяє припустити, що детоксикація епоксидів у великої рогатої худоби та оленів, як і у людини, але на відміну від щура, може йти не через сполучення з GSH а шляхом їх гідролізу. Тим не менш, ця гіпотеза ще потребує підтвердження шляхом вивчення метаболізму епоксидів з допомогою сполучення з GSH і гідролізу. Тому метаболічні та токсикологічні дані не можна екстраполювати від щура до цих двох жуйних тварин, але можна екстраполювати від великої рогатої худоби на оленя.

Найменша активність GST у печінці великої рогатої худоби пов'язана також з тим, що екзо- та ендогенні ксенобіотики метаболізуються в основному мікрофлорою рубця жуйних. У свині, коня, кроля та морської свинки вони із тонкого відділу кишок всмоктуються та потрапляють для перетворень у печінку. У кроля така детоксикація продовжується у слизовій оболонці сліпої кишки, про що свідчить у 6 разів вища активність ензиму порівняно з великою рогатою худобою. Проте у коня ця різниця значно менша, а у морської свинки не відрізняється від великої рогатої худоби (рис. 2). Кріль, кінь і морська свинка це види у яких проходять інтенсивні травні процеси у сліпій кишці, тому тут важливими є механізми детоксикації. Різниця в активності GST можливо пов'язана з тим, що вони споживають різний корм і мають відмінні анатомічну будову та обмінні процеси.

Основним чинником, який регулює кишкову картину біотрансформації є дієта⁴²⁹.

Вівця, яка, як і велика рогата худоба, є жуйною твариною і не має з нею таких відмінностей які є між конем та кролем, має у печінці вищу у 10 разів активність GST та у 4 рази концентрацію GSH.

⁴²⁸ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

⁴²⁹ Virkel G, Carletti M, Cantiello M, Della Donna L, Gardini G, Girolami F, et al. Characterization of xenobiotic metabolizing enzymes in bovine small intestinal mucosa. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(3):295-303. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01137.x.2010.

Також це підтверджують результати отримані Gusson et al. (2006)⁴³⁰ згідно яких відмінності в активності окремих гідролітичних і кон'югативаних ксенобіотик-метаболізуючих ензимів (зокрема GST) існують між дрібними та великими видами, а не лише між продуктивними видами тварин і щурами.

Це підтверджує вираз «вівця не є малою коровою»⁴³¹. Тому не можна екстраполювати дані отримані про детоксикацію сполук у вівці на велику рогату худобу.

У сліпій кишці активність GST була найменша у великої рогатої худоби і свині. У вівці цей показник, як і усі інші, не визначали, оскільки неможливо було відібрати супернатант для досліджень. При гомогенізації слизової оболонки утворювалась густа маса з якої після центрифугування не відділялась надосадова рідина. У великої рогатої худоби супернатант відділявся, але його було менше ніж у інших видів тварин. Концентрація GSH у слизовій оболонці великої рогатої худоби була дуже низька і неможливо було її встановити методом, який використовувався.

За даними Szotakova et al. (2004)⁴³² не було виставлено достовірної різниці в ензиматичній активності GST між свинею, з одного боку, та жуйними тваринами (коза, вівця, велика рогата худоба) з іншого. А такі зоологічно близькі види як вівця і коза були найбільш далекими видами з точки зору активності GST в умовах *in vitro*.

Багато лікарських препаратів і ксенобіотиків є природними окиснювачами, вони здатні здійснити окисне пошкодження клітин та знешкоджуються зокрема і шляхом сполучення з GSH. Тому кон'югація GST з GSH є одним з основних аспектів його антиоксидантної функції. До того ж окремі GST-ази можуть діяти як

⁴³⁰ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

⁴³¹ Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

⁴³² Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of *in vitro* activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

пероксидази, за рахунок GSH-залежного відновлення гідроперекисів⁴³³.

Якщо GSH і пов'язана з ним GST має важливе значення для детоксикації екзогенних для кишкового просвіту сполук у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, то GPx може бути відповідальною за перекисне окиснення сполук, що утворюються ендогенно⁴³⁴.

Активність GPx (рис. 3) була найвищою у печінці свині. Це пов'язане з особливістю її травної системи. Якщо екзогенні та ендогенні ксенобіотики можуть знешкоджуватись мікрофлорою рубця жуйних чи сліпої кишки псевдожуйних (кінь, криль) та у слизовій оболонці їх кишок і у печінку їх потрапить значно менше, то у свині перекисне окиснення ксенобіотиків крім слизової оболонки в основному здійснює печінка. Тому у цього виду така різниця активності GPx між печінкою та слизовою оболонкою сліпої кишки у якій також висока активність GST, що володіє пероксидазною активністю.

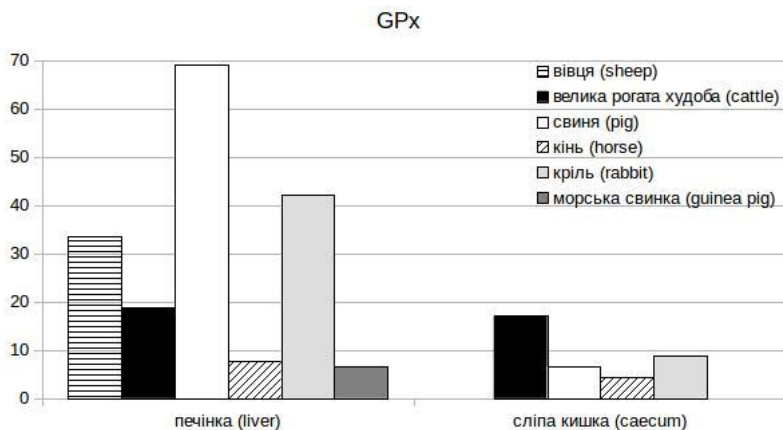


Рис. 3. Активність GPx (нмоль/хв×мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

⁴³³ Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, de Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-503. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00504-5.

⁴³⁴ Ogasawara T, Hoensch H, Ohnhaus EE. Distribution of glutathione and its related enzymes in small intestinal mucosa of rats. *Arch Toxicol Suppl.* 1985;8:110-3. DOI: 10.1007/978-3-642-69928-3_13.

У сліпій кишці великої рогатої худоби активність ензиму майже у тричі більша ніж у свині. Для цих обидвох видів травлення у сліпій кишці не таке важливе, як, для прикладу, у коня, кроля і морської свинки, але існує така значна різниця в активності GPx.

У кроля цей показник у печінці майже у 6 разів більший ніж у коня. Хоча обидва види мають подібну травну систему. До тогож у кроля вірогідно вища активність GPx печінки порівняно із сліпою кишкою (в 5 разів), а у коня такої різниці немає. Активність GPx була дуже низькою в обидвох органах коня. Очевидно це пов'язане з особливістю обмінних процесів його організму. У морської свинки активність ензиму у печінці була найнижчою, а у сліпій кишці взагалі не виявлена. У цієї тварини дуже висока активність GST, що, можливо, компенсує функцію GPx.

На відміну від GST, GPx та GSH активність GR у сліпій кишці тварин була вища ніж у печінці (рис. 4). Це свідчить, що у слизовій оболонці проходить інтенсивне відновлення GSSG, який утворюється при використанні GSH як GPx-зою, що перетворює H₂O₂ та органічні гідропероксиди (Se- та не Se-залежна) так і GST-зою, яка володіє пероксидазною активністю. Тому рівень активності GR не корелює з рівнем активності GPx. Відновлення GSSG до GSH потрібне цій тканині на місці без транспорту в печінку і повернення назад. Частина GSH, можливо, виділяється у просвіт кишки, де також проходять реакції кон'югації та перекисного окиснення.

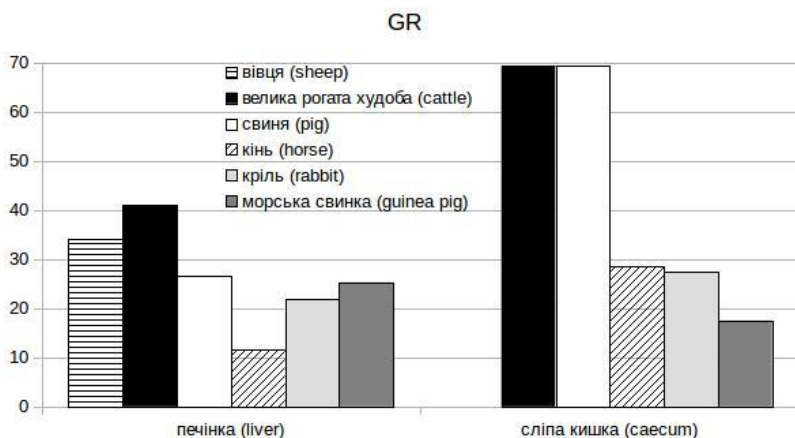


Рис. 4. Активність GR (нмоль/хв×мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

Позаклітинний механізм детоксикації повинен бути дуже ефективний для захисту епітеліальних клітин кишок оскільки ці клітин одні з перших піддаються впливу електрофілів, що містяться у їжі. Багато цих сполук можуть вільно потрапити в клітини і привести до їх пошкодження клітин або через кров та пошкоджувати віддалені ділянки тканин⁴³⁵.

Активність GR у сліпій кишці великої рогатої худоби та свині була у 2-3 рази вища ніж у коня, кроля та морської свинки. Хоча у останніх тут інтенсивніше травлення. Можливо це пов'язано із низькою активністю GPx у них. Тобто коли мало використовується GSH, то і менше його необхідно відновлювати. Більшість перетворення пероксидів тут можливо здійснює мікрофлора, яка у цих видів виконує функцію мікрофлори рубця великої рогатої худоби і вівці.

ВИСНОВКИ

1. У всіх видів досліджуваних тварин активність GST та GPx найвища в печінці (183,4-1965 та 4,40-69,10 нмоль/хв×мг протеїну), а GR в слизовій оболонці сліпої кишки (27,45-69,29 нмоль/хв×мг протеїну).

2. Найбільший вміст GSH і активність GST в печінці у вівці (134,0 нмоль/мг протеїну і 1965 нмоль/хв×мг протеїну) та в сліпій кишці у кроля (GSH 23,06 нмоль/мг протеїну і GST 127,4 нмоль/хв×мг протеїну), найнижчі в печінці у великої рогатої худоби (GSH 34,0 нмоль/мг протеїну і GST 183,4 нмоль/хв×мг протеїну) в сліпій кишці у коня (GSH 9,184 нмоль/мг протеїну) та свині (GST 17,25 нмоль/хв×мг протеїну).

3. Найбільша активність GPx в печінці у свині (69,10 нмоль/хв×мг протеїну) і в сліпій кишці у великої рогатої худоби (17,05 нмоль/хв×мг протеїну), а найменша в печінці у морської свинки (6,65 нмоль/хв×мг протеїну), в сліпій кишці у коня (4,374 нмоль/хв×мг протеїну).

4. Найбільша активність GR в печінці у великої рогатої худоби (40,97 нмоль/хв×мг протеїну), а в сліпій кишці у великої рогатої худоби і свині (69,25 і 69,29 нмоль/хв×мг протеїну).

⁴³⁵ Samiec PS, Dahm LJ, Jones DP. Glutathione S-transferase in mucus of rat small intestine. *Toxicol Sci.* 2000;54(1):52-9. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.52.

5. Між вівцею і великою рогатою худобою, які мають подібну анатомічну будову і спільний тип травної системи встановлені статистично вірогідні відмінності в печінці (GSH 134,0 і 34,20 нмоль/мг протеїну, GST 1965 і 183,4 нмоль/хв×мг протеїну, GPx 33,50 і 18,76 нмоль/хв×мг протеїну, GR 33,99 і 40,97 нмоль/хв×мг протеїну).

6. Між кролем і конем, попри спільну роль в травленні сліпої кишки, встановлені статистично вірогідні відмінності в печінці (GST 1110 і 653,8 нмоль/хв×мг протеїну, GPx 42,07 і 7,655 нмоль/хв×мг протеїну, GR 21,80 і 11,52 нмоль/хв×мг протеїну) та в сліпій кишці (GSH 23,06 і 9,184 нмоль/мг протеїну, GST 127,4 і 37,90 нмоль/хв×мг протеїну, GPx 8,883 і 4,374 нмоль/хв×мг протеїну).

7. У печінці морської свинки при гострому охратоксикозі статистично вірогідно зменшується концентрація GSH (з 25,54 до 20,23 нмоль/мг протеїну) і активність GR (з 25,26 до 18,98 нмоль/хв×мг протеїну), що може бути наслідком деструктивних змін тканини. Активність GST та GPx також зменшується, але зміни статистично не вірогідні (з 675,5 до 545,5 і з 6,65 до 4,40 нмоль/хв×мг протеїну).

8. У сліпій кишці морської свинки завдяки глутатіоновій системі, показники якої на протипагу печінковій тканині зростають, запускається захисний механізм від охратоксину. Вірогідно збільшується активність GST (з 20,98 до 33,89 нмоль/хв×мг протеїну) і GR (з 17,49 до 31,54 нмоль/хв×мг протеїну) та невірогідно збільшується вміст GSH (з 15,34 до 24,06 нмоль/мг протеїну).

АНОТАЦІЯ

Досліджено та порівняно активність глутатіон S-трансферази (GST), глутатіонредуктази (GR) і глутатіонпероксидази (GPx) та вміст глутатіону (GSH) в печінці та слизовій оболонці сліпої кишки худоби, морської свинки, коня, свині, кролика і вівці були досліджені та порівняні. Встановлені значні відмінності між тваринами. Активність GST та рівень GSH були значно вищими у печінці тварин, ніж у сліпій кишці. У печінці активність GST в порядку від високої до низької розподілилася наступним чином: вівця > кінь > морська свинка > свиня > велика рогата худоба. У сліпій кишці активність GST була найвища у кроля. У печінці рівень GSH був найвищим у вівці, а найнижчий у великій рогатій худобі. Активність GPx була значно вища у печінці кроля і свині, ніж в їх сліпій кишці.

Найнижчі дані були в обох органах коня, а у сліпій кишці морської свинки не виявлена. Активність GR була вищою у сліпій кишці тварин, ніж в печінці. Лише у морської свинки активність цього ензиму була вища у печінці. Відмінності були значними у великої рогатої худоби, свині і коня, але не у кроля і морської свинки. Показник активності ензиму був подібний в сліпій кишці великої рогатої худоби і свині. Значна різниця була між кролем і конем. Встановлено зміни вмісту GSH та активності GST, GPx і GR у слизовій оболонці сліпої кишки та в печінці морської свинки при гострому охратоксикозі. В печінці вміст GSH та активність ензимів зменшились внаслідок дегенеративних змін тканини від дії токсину, а у сліпій кишці показники глутатіонової системи зросли.

ПОДЯКИ

Ця робота була фінансово підтримана Міністерством освіти і науки України (0118U003495).

Література

1. Бойцова ЛВ. Защитная роль глутатионової системи в органах крыс при введении эмбихинона. Укр биохим журн. 1998;70(1):113-7.
2. Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ, Манторова НС, Шапиро ЛА. Влияние фенобарбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов. Укр биохим журн. 1990;62(4):60-6.
3. Федець ОМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими сліпої кишки та печінки морської свинки при гострому охратоксикозі. Наукові доповіді НУБіП України. 2011;6(28). http://nd.nubip.edu.ua/2011_6/11fom.pdf.
4. Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими печінки та сліпої кишки тварин. Біологія тварин. 2016;18(4):98-105.
5. Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Спосіб визначення стану інтоксикації організму тварин за охратоксикозу : пат. 119354 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № u201702762; заявл. 24.03.2017; опубл. 25.09.2017, бюл. № 8.
6. Федець ОМ, Макух ЄМ, Вигнан ДС, Красневич АЯ. Охратоксин та глутатіон-залежні ензими. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2011;13(4):466-71.

7. Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.С. Гжицького. 2008;10(2):285-9.

8. Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.С. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

9. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.С. Гжицького. 2009;11(3):182-5.

10. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.С. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

11. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки коня та вівці. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.С. Гжицького. 2010;12(2):349-52.

12. Федець ОМ. Глутатіонтрансферази кишок. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.С. Гжицького. 2014;16(3):328-38.

13. Федець ОМ. Охратоксин: обмін та дія на організм тварин. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. 2011;2(23):480-4.

14. Abd Ellah MR, Niishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathion peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. *J Vet Med Sci.* 2004;66(10):1219-21. DOI: 10.1292/jvms.66.1219.

15. Abd Ellah MR, Okada K, Goryo M, Kobayashi S, Oishi A, Yasuda J. Total glutathione and glutathione reductase in bovine erythrocytes and liver biopsy. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):861-4. DOI: 10.1292/jvms.70.861.

16. Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res.* 2005;38(2):130-5. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00184.x.

17. Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1984;259(9):5838-43.

18. Alin P, Jensson H, Guthenberg C, Danielson UH, Tahir MK, Mannervik B. Purification of major basic glutathione transferase isoenzymes from rat liver by use of affinity chromatography and fast protein liquid chromatofocusing. *Anal Biochem.* 1985;146(2):313-20. DOI: 10.1016/0003-2697(85)90545-7.

19. Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

20. Ansil PN, Prabha SP, Nitha A, Latha MS. Chemopreventive effect of *Amorphophallus campanulatus* (Roxb.) blume tuber against aberrant crypt foci and cell proliferation in 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5331-9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5331.

21. Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr*. 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

22. Arbillaga L, Azqueta A, van Delft JH, López de Cerain A. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;220(2):216-24. doi: 10.1016/j.taap.2007.01.008.

23. Atroschi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2000;3(3):281-91.

24. Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A. Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an in vitro gastrointestinal model. *J Agric Food Chem*. 2007;13:55(12):4810-9. doi: 10.1021/jf0702803.

25. Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem*. 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

26. Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung*. 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

27. Bendele AM, Carlton WW, Krogh P, Lillehoj EB. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J X C3H) F1 mouse. *J Natl Cancer Inst*. 1985;75(4):733-42

28. Benson AM, Barretto PB. Effects of disulfiram, diethyldithiocarbamate, bisethylxanthogen, and benzyl isothiocyanate on glutathione transferase activities in mouse organs. *Cancer Res*. 1985;45(9):4219-23.

29. Berkhout M, Friederich P, Han J, van Krieken JH, Peters WH, Nagengast FM. Low detoxification capacity in the ileal pouch mucosa of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):112-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000199222.50465.4f.

30. Bertinato J, Hidiroglou N, Peace R, Cockell KA, Trick KD, Jee P, et al. Sparing effects of selenium and ascorbic acid on vitamin C and E in guinea pig tissues. *Nutr J.* 2007;26(6):7-15. DOI: 10.1186/1475-2891-6-7.

31. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61(5):882-8.

32. Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10(2):140-3 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01068.x.

33. Bhattacharjee S, Rana T, Sengupta A. Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of GST activity by cardamom and cinnamon during chemically induced colon carcinogenesis in Swiss albino mice. *As Pac J Cancer Prev.* 2007;8(4):578-82.

34. Birkner E, Kasperczyk S, Kasperczyk A, Zalejska-Fiolka J, Zwirska-Korczala K, Stawiarska-Pieta B, et al. Metabolic and antioxidative changes in liver steatosis induced by high-fat, low-carbohydrate diet in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(6):45-58.

35. Booth J, Boyland E, Sims P. An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione. *Biochem J.* 1961;79(3):516-24. DOI: 10.1042/bj0790516.

36. Bouaziz C, Sharaf el dein O, Martel C, El Golli E, Abid-Essefi S, Brenner C, et al. Molecular events involved in ochratoxin A induced mitochondrial pathway of apoptosis, modulation by Bcl-2 family members. *Environ Toxicol.* 2011;26(6):579-90. doi: 10.1002/tox.20581.

37. Butler RN, Butler WJ, Moraby Z, Fettman MJ, Khoo KK, Roberts-Thomson IC. Glutathione concentrations and glutathione S-transferase activity in human colonic neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9(1):60-3. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01217.x.

38. Carlberg I, Mannervik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *J Biol Chem.* 1975;250(14):5475-80. DOI: 10.1042/bj0960244.

39. Catania VA, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD. Differential induction of glutathione S-transferase subunits by spironolactone in rat liver, jejunum and colon. *Life Sci.* 1998; 63(26):2285-93. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00517-7.

40. Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Fenaille F, Holzhäuser D, Guignard G. Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses. *Toxicol Sci.* 2009;110(1):84-94. doi: 10.1093/toxsci/kfp090.

41. Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

42. Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Emblica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

43. Challa A, Rao DR, Chawan CB, Shackelford L. *Bifidobacterium longum* and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis.* 1997;18(3):517-21. doi: 10.1093/carcin/18.3.517.

44. Challa A, Rao DR, Reddy BS. Interactive suppression of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon by phytic acid and green tea. *Carcinogenesis.* 1997;18(10):2023-6. DOI: 10.1093/carcin/18.10.2023.

45. Chen C, Qu L, Zhao J, Liu S, Deng G, Li B, et al. Accumulation of mercury, selenium and their binding proteins in porcine kidney and liver from mercury-exposed areas with the investigation of their redox responses. *Sc Total Envir.* 2006;366(2-3):627-37. DOI:10.1016/j.scitotenv.2005.12.021.

46. Chihara T, Shimpo K, Kaneko T, Beppu H, Tomatsu A, Sonoda S. Inhibitory effects of high temperature- and pressure-treated garlic on formation of 1,2-dimethylhydrazine-induced mucin-depleted foci and O(6)-methylguanine DNA adducts in the rat colorectum. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):827-31.

47. Chopra M, Link P, Michels C, Schrenk D. Characterization of ochratoxin A-induced apoptosis in primary rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* 2010;26(3):239-54. doi: 10.1007/s10565-009-9131-0.

48. Clifton G, Kaplowitz N. The glutathione S-transferases of the small intestine in the rat. *Cancer.Res.* 1977;37(3):788-91.

49. Coles BF, Coles BE, Chen G, Kadlubar FF, Radominska-Pandya A. Interindividual variation and organ-specific patterns of glutathione S-transferase alpha, mu, and pi expression in gastrointestinal tract mucosa of normal individuals. *Arch Biochem Biophys.* 2002;403(2):270-6. DOI: 10.1016/s0003-9861(02)00226-6.

50. Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol Rev.* 1995;47(2):271-330.

51. Corrigall AV, Kirsch RE. Glutathione S-transferase distribution and concentration in human organs. *Biochem Int.* 1988;16(3):443-8.

52. Creppy EE, K Chakor K, Fisher MJ, Dirheimer G. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. *Arch Toxicol.* 1990;64(4):279-84. doi: 10.1007/BF01972987.

53. Cui J, Xing L, Li Z, Wu S, Wang J, Liu J, et al. Ochratoxin A induces G(2) phase arrest in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. Xianghong Zhang. *Toxicol Lett.* 15;193(2):152-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.12.019.

54. Dai J, Park G, Wright MW, Adams M, Akman SA, Manderville RA. Detection and characterization of a glutathione conjugate of ochratoxin A. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(12):1581-8. DOI: 10.1021/tx0255929.

55. Darmon N, Pélissier MA, Heyman M, Albrecht R, Desjeux JF. Oxidative stress may contribute to the intestinal dysfunction of weanling rats fed a low protein diet. *J Nutr.* 1993;123(6):1068-75. DOI: 10.1093/jn/123.6.1068.

56. De Long MJ, Prochaska HJ, Talalay P. Tissue-specific induction patterns of cancer-protective enzymes in mice by tert-butyl-4-hydroxyanisole and related substituted phenols. *Cancer Res.* 1985;45(2):546-51.

57. Deger Y, Ertekin A, Deger S, Mert H. Lipid peroxidation and antioxidant potential of sheep liver infected naturally with distomatosis. *Turk Parazit Derg.* 2008;32(1):23-6.

58. Delker DA, Bammler TK, Rosenberg DW. A comparative study of hepatic and colonic metabolic enzymes in inbred mouse lines before and after treatment with the colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine. *Drug Metab. Dispos.* 1996;24(4):408-13.

59. Dengiz DO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):94-102. DOI: 10.1254/jphs.fp0070122.

60. Duarte SC, Pena A, Lino CM. Human ochratoxin a biomarkers--from exposure to effect. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41(3):187-212. doi: 10.3109/10408444.2010.529103.

61. El-Arab A.M.E, Girgis SM, Hegazy EM, El-Khalek AZB. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:6. doi: 10.1186/1472-6882-6-6.

62. Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habib S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

63. Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues A predominant alternate first exon in human tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x.

64. Fedets O. Comparison of activities of glutathione enzymes in caecum and liver of cattle, horse, pig, rabbit, and sheep. *Bulg J Agric Sci.* 2015;21(3):698-702.

65. Fedets OM, Kalachnyuk GI. Lactate dehydrogenase and glutathione S-transferase of mucosa of the caecum of rabbit. *Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду (м.Харків, 24-27 вересня 2006 р.). Харківський національний університет ім.В.Н. Каразіна.* 2006;1:188.

66. Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, et al. Giovanna Caderni Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2002;23(11):1953-60. DOI: 10.1093/carcin/23.11.1953.

67. Ferguson LR, Harris PJ, Kestell P, Zhu S, Munday R, Munday CM. Comparative effects in rats of intact wheat bran and two wheat bran fractions on the disposition of the mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline. *Mutat Res.* 2011;716(1-2):59-65. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.005.

68. Friess SL. Critical issues facing animal scientists. *J Anim Sci.* 1983 Jan;56(1):217-21. doi: 10.2527/jas1983.561217x.

69. Galtier P, Charpentreau JL, Alvinerie M, Labouche C. The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos.* 1979;7(6):429-34.

70. Gao J, Kashfi K, Liu X, Rigas B. NO-donating aspirin induces phase II enzymes in vitro and in vivo. *Carcinogenesis.* 2006;27(4):803-10. doi: 10.1093/carcin/bgi262.

71. Ghadi FE, Ghadi FE, Ghara AR, Bhattacharyya S, Dhawan DK. Selenium as a chemopreventive agent in experimentally induced colon

carcinogenesis *World J Gastrointest Oncol.* 2009;1(1):74-81. DOI: 10.4251/wjgo.v1.i1.74.

72. Gillman IG, Clark TN, Manderville RA. Oxidation of ochratoxin A by an Fe-porphyrin system: model for enzymatic activation and DNA cleavage. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(11):1066-76. DOI: 10.1021/tx9901074.

73. Goichon A, Coëffier M, Claeysens S, Lecleire S, Cailleux AF, Bôle-Feysot C, et al. Effects of an enteral glucose supply on protein synthesis, proteolytic pathways, and proteome in human duodenal mucosa. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):784-94. DOI: 10.3945/ajcn.110.009738.

74. Golli-Bennour EE, Kouidhi B, Bouslimi A, Abid-Essefi S, Hassen W, Bacha H. Cytotoxicity and genotoxicity induced by aflatoxin B1, ochratoxin A, and their combination in cultured Vero cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2010;24(1):42-50. doi: 10.1002/jbt.20310.

75. Gumieniczek A. Effects of repaglinide on oxidative stress in tissues of diabetic rabbits. *Diabet Res Clin Pract.* 2005;68(2):89-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.09.018.

76. Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271283. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

77. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.

78. Hagelberg S, Hult K, Fuchs R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J Appl Toxicol.* 1989; 9(2):91-6. doi: 10.1002/jat.2550090204.

79. Harrison JH, Conrad HR. Selenium content and glutathione peroxidase activity in tissues of the dairy cow after short-term feeding. *J Dairy Sci.* 1984;67(10):2464-70. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(84)81598-2.

80. Harwig J, Munro IC. Mycotoxins of possible importance in diseases of Canadian farm animals. *Can Vet J.* 1975;16(5):125-41.

81. Hassen W, Ayed-Boussema I, Bouslimi A, Bacha H. Heat shock proteins (Hsp 70) response is not systematic to cell stress: case of the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.* 2007;242(1-3):63-70. DOI: 10.1016/j.tox.2007.09.016.

82. Hatipoglu A, Kanbagli O, Balkan J, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol

accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2004;68(10):2050-7. DOI: 10.1271/bbb.68.2050.

83. Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041.

84. Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J.* 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

85. Hayes PC, Harrison DJ, Bouchier IA, McLellan LJ, Hayes JD. Cytosolic and microsomal glutathione S-transferase isoenzymes in normal human liver and intestinal epithelium. *Gut.* 1989;30(6):854-9. DOI: 10.1136/gut.30.6.854.

86. Heiskanen K, Linström-Seppä P, Haataja L, Vaitinen SL, Vartiainen T, Komulainen H. Altered enzyme activities of xenobiotic biotransformation in kidneys after subchronic administration of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) to rats. *Toxicology.* 1995;100(1-3):121-8. DOI: 10.1016/0300-483x(95)03075-q.

87. Hoehler D, Marquardt RR, Fröhlich AA. Lipid peroxidation as one mode of action in ochratoxin A toxicity in rats and chicks. *Can J Anim Sci.* 1997;77(2):287-92. DOI:10.4141/A96-096.

88. Hoehler D, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. doi: 10.1074/jbc.271.44.27388.

89. Hoehler DD, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27388.

90. Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

91. Huff WE, Kubena LF, Harvey RB. Progression of ochratoxicosis in broiler chickens. *Poult Sci.* 1988;67(8):1139-46. doi: 10.3382/ps.0671139.

92. Hult K, Teiling A, Gatenbeck S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl Environ Microbiol.* 1976; 32(3):443-4. doi: 10.1128/aem.32.3.443-444.1976.

93. Hundhausen C, Boesch-Saadatmandi C, Matzner N, Lang F, Blank R, Wolffram S, et al. Ochratoxin A lowers mRNA levels of genes encoding for key proteins of liver cell metabolism. *Cancer Genom Proteom.* 2008;5(6):319-32.

94. Iizumi G, Sadoya Y, Hino S, Shibuya N, Kawabata H. Proteomic characterization of the site-dependent functional difference in the rat small intestine. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1774(10):1289-98. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

95. Irons R, Carlson BA, Hatfield DL, Davis CD. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J Nutr.* 2006;136(5):1311-7. DOI: 10.1093/jn/136.5.1311.

96. IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.11.1.9.
<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/11/1/9.html>.

97. IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.8.1.7.
<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/8/1/7.html>.

98. IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.5.1.18.
<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC2/5/1/18.html>.

99. Jaeschke H, Wendel A. Manipulation of mouse organ glutathione contents. II: Time and dose-dependent induction of the glutathione conjugation system by phenolic antioxidants. *Toxicology.* 1986;39(1):59-70. DOI: 10.1016/0300-483x(86)90159-9.

100. Jennings-Gee JE, Tozlovanu M, Manderville R, Miller MS, Pfohl-Leszkowicz A, Schwartz GG. Ochratoxin A: in utero exposure in mice induces adducts in testicular DNA. *Toxins.* 2010;2(6):1428-44. doi: 10.3390/toxins2061428.

101. Kamei-Hayashi K, Oshino R, Hara S. Amino acid sequence of glutathione S-transferase a from guinea pig liver. *J Biochem.* 1993;114(6):835-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124265.

102. Kamp HG, Eisenbrand G, Janzowski C, Kiossev J, Latendresse JR, Schlatter J, et al. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(12):1160-7. doi: 10.1002/mnfr.200500124.

103. Keppler D, König J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *ASEB J.* 1997;11(7):509-16. DOI: 10.1096/fasebj.11.7.9212074.

104. Khabaz MN. The GSTP1 Ile105Val polymorphism is not associated with susceptibility to colorectal cancer. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 2012;13(6):2949-53. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2949.

105. Khan R, Khan AQ, Qamar W, Lateef A, Ali F, Rehman MU, et al. Chrysin abrogates cisplatin-induced oxidative stress, p53 expression, goblet cell disintegration and apoptotic responses in the jejunum of Wistar rats. *Br J Nutr.* 2012;108(9):1574-85. DOI: 10.1017/S0007114511007239.

106. Khan S, Martin M, Bartsch H, Rahimtula AD. Perturbation of liver microsomal calcium homeostasis by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38(1):67-72. doi: 10.1016/0006-2952(89)90150-0.

107. Klarić MS, Pepeljnjak S, Domijan AM, Petrik J. Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A. *Basic Clin Pharm Toxicol.* 2007;100(3):157-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.00019.x.

108. Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, Van den Berg D, Jin A, Wang R, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis.* 2011;32(10):1507-11. DOI: 10.1093/carcin/bgr175.

109. Kuhla S, Rudolph PE, Albrecht D, Schoenhusen U, Zitnan R, Tomek W, et al. A milk diet partly containing soy protein does not change growth but regulates jejunal proteins in young goats. *J Dairy Sci.* 2007;90(9):4334-45. DOI: 10.3168/jds.2007-0022.

110. Kumagai S. Effects of plasma ochratoxin A and luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. *Food Chem Toxicol.* 1988;26(9):753-8. doi: 10.1016/0278-6915(88)90210-4.

111. Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

112. Larrieu G, Kaddouri M, Galtier P. Comparison of mucosal drug conjugative rates along the gastrointestinal tract of female sheep. *J Vet Pharmacol. Ther.* 1991;14(3):263-8. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

113. Lauridsen C, Stagsted J, Jensen SK. n-6 and n-3 fatty acids ratio and vitamin E in porcine maternal diet influence the antioxidant status and immune cell eicosanoid response in the progeny. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;84(1-2):66-78. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2007.04.003.

114. Lauridsen CC, Hojsgaard S, Sorensen MT. Influence of dietary rapeseed oil, vitamin E, and copper on the performance and the

antioxidative and oxidative status of pigs. *J Anim Sc.* 1999;77(4):906-16. DOI: 10.2527/1999.774906x.

115. Lawrence RA, Burk RF. Species tissue and subcellular distribution of non Se-dependent glutathione peroxidase activity. *J Nutr.* 1978;108(2):211-5. DOI: 10.1093/jn/108.2.211.

116. Lei XC, Dann HM, Ross DA, Cheng WH, Combs GF, KR Roneker KR. Dietary selenium supplementation is required to support full expression of three selenium-dependent glutathione peroxidases in various tissues of weanling pigs. *J Nutr.* 1998;128(1):130-5. DOI: 10.1093/jn/128.1.130.

117. Lhoste EF, Ouriet V, Bruel S, Flinois JP, Brezillon C, Magdalou J, et al. The human colonic microflora influences the alterations of xenobiotic-metabolizing enzymes by catechins in male F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(5):695-702. DOI: 10.1016/s0278-6915(03)00010-3.

118. Li HY, Ge X, Huang GM, Li KY, Zhao JQ, Yu XM, et al. GSTP1, ERCC1 and ERCC2 polymorphisms, expression and clinical outcome of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(7):3465-9. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3465.

119. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.

120. Lüchtenborg M, Weijenberg MP, Kampman E, van Muijen GN, Roemen GM, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutations, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Am J Epidemiology.* 2005;161(9):806-15. DOI: 10.1093/aje/kwi114.

121. Madhyastha MS, Marquardt RR, Frohlich AA. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch Envir Cont Tox.* 1992;23(4):468-72. DOI: 10.1007/BF00203811.

122. Magdeldin S, Yoshida Y, Li H, Maeda Y, Yokoyama M, Enany S, et al. Murine colon proteome and characterization of the protein pathways. *BioData Min.* 2012;5(11):1-14. DOI: 10.1186/1756-0381-5-11.

123. Mally A, Dekant W. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. *Food Addit Contam.* 2005;1:65-74. doi: 10.1080/02652030500317544.

124. Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

125. Manju V, Balasubramaniyan V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(3):535-51.
126. Marin-Kuan M, Nestler S, Verguet C, Bezençon C, Piguet D, Mansourian R, et al. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sc.* 2006;89(1):120-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfj017.
127. Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.
128. Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.
129. Matsuzuka T, Ozawa M, Nakamura A, Ushitani A, Hirabayashi M, Kanai Y. Effects of heat stress on the redox status in the oviduct and early embryonic development in mice. *J Reproduct. Develop.* 2005;51(2):281-7. DOI: 10.1262/jrd.16089.
130. Meinel W, Sczesny S, Brigelius-Flohé R, Blaut M, Glatt H. Impact of gut microbiota on intestinal and hepatic levels of phase 2 xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1179-86. DOI: 10.1124/dmd.108.025916.
131. Meisner H, Meisner P. Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Arch Bioch Biophys.* 1981;208(1):146-53. doi: 10.1016/0003-9861(81)90133-8.
132. Meisner H, Polsinelli L. Changes of renal mRNA species abundance by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(4):661-5. doi: 10.1016/0006-2952(86)90364-3.
133. Meissonnier GM, Laffitte J, Loiseau N, Benoit E, Raymond I, Pinton P, et al. Selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver during subchronic dietary exposure to aflatoxin B1. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(11):2145-54. DOI: 10.1016/j.fct.2007.05.012.
134. Meissonnier GM, Laffitte J, Raymond I, Benoit E, Cossalter AM, Pinton P, et al. Subclinical doses of T-2 toxin impair acquired immune response and liver cytochrome P450 in pigs. *Toxicol.* 2008;247(1):46-54. DOI: 10.1016/j.tox.2008.02.003.
135. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-60. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.00343.

136. Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.
137. Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol.* 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.
138. Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.*1984;44(11):5086-91.
139. Moore LE, Huang WY, Chatterjee N, Gunter M, Chanock S, Yeager M, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma. *Canc Epid Biom Prev.* 2005;14(7):1823-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0037.
140. Murtaugh MA, Sweeney C, Ma KN, Caan BJ, Slattey ML. The CYP1A1 genotype may alter the association of meat consumption patterns and preparation with the risk of colorectal cancer in men and women. *J Nutr.* 2005;135(2):179-86. DOI: 10.1093/jn/135.2.179.
141. Nieto N, López-Pedrosa JM, Mesa MD, Torres MI, Fernández MI, Ríos A, et al. Chronic diarrhea impairs intestinal antioxidant defense system in rats at weaning. *Dig Dis Sci.* 2000;45(10):2044-50. DOI: 10.1023/a:1005603019800.
142. Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis.* 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.
143. Nijhoff WA, Peters WH. Induction of rat hepatic and intestinal glutathione S-transferases by dietary butylated hydroxyanisole. *Biochem Pharm.* 1992;44(3):596-600. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90456-s.
144. Nisa H, Kono S, Yin G, Toyomura K, Nagano J, Mibu R, et al. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *BMC Cancer.* 2010;10(10):274. DOI: 10.1186/1471-2407-10-274.
145. Ogasawara T, Hoensch H, Ohnhaus EE. Distribution of glutathione and its related enzymes in small intestinal mucosa of rats. *Arch Toxicol Suppl.* 1985;8:110-3. DOI: 10.1007/978-3-642-69928-3_13.
146. Oh SH, Pope AL, Hoekstra WG. Dietary selenium requirements of sheep fed a practical-type diet as assessed by tissue glutathione peroxidase and other criteria. *J Anim Sci.* 1976;42:984-92. DOI: 10.2527/jas1976.424984x.

147. Omar RF, Hasinoff BB, Mejilla F, Rahimtula AD. Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol.* 1990;40(6):1183-91. doi: 10.1016/0006-2952(90)90382-u.
148. Oshino R, Kamei K, Nishioka M, Shin M. Purification and characterization of glutathione S-transferases from guinea pig liver. *J Biochem.* 1990 Jan;107(1):105-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122991.
149. Otieno MA, Baggs RB, Hayes JD, Anders MW. Immunolocalization of microsomal glutathione S-transferase in rat tissues. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(1):12-20.
150. Palma N, Cinelli S, Saporà O, Wilson SH, Dogliotti E. Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(7):1031-7. doi: 10.1021/tx700027j.
151. Panozzo MP, Basso D, Balint L, Biasin MR, Bonvicini P, Metus P, et al. Altered lipid peroxidation/glutathione ratio in experimental extrahepatic cholestasis. *Clin Exp Pharm Physiol.* 1995;22(4):266-71. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb01992.x.
152. Paolini MM, Barone E, Corsi C, Paganin C, Revoltella RP. Expression and inducibility of drug-metabolizing enzymes in novel murine liver epithelial cell lines and their ability to activate procarcinogens. *Canc Res.* 1999;51(1):301-9.
153. Pearson WR, Reinhart J, Sisk SC, Anderson KS, Adler PN. Tissue-specific induction of murine glutathione transferase mRNAs by butylated hydroxyanisole *J Biol Chem.* 1988;263(26):13324-32.
154. Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.
155. Peters WH, Nagengast FM, van Tongeren JH. Glutathione S-transferase, cytochrome P450, and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in human small intestine and liver. *Gastroenterology.* 1989;96(3):783-9.
156. Peters WH, Nagengast FM, Wobbes T. Glutathione S-transferases in normal and cancerous human colon tissue. *Carcinogenesis.* 1989;10(12):2371-4. DOI: 10.1093/carcin/10.12.2371.
157. Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.
158. Petri N, Tannergren C, Holst B, Mellon FA, Bao Y, Plumb GW. Absorption/metabolism of sulforaphane and quercetin, and regulation of

phase II enzymes, in human jejunum in vivo. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(6):805-13. DOI: 10.1124/dmd.31.6.805.

159. Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid involvement in nephropathies and associated urothelial tract tumours. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(4):465-83. doi: 10.2478/10004-1254-60-2009-2000.

160. Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

161. Pirie A. Glutathione peroxidase in lens and a source of hydrogen peroxide in aqueous humour. *Biochem J.* 1965;96(1):244-53. DOI: 10.1042/bj0960244.

162. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, de Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-503. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00504-5.

163. Rahimtula AD, Béréziate JC, Bussacchini-Griot V, Bartsch H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(23):4469-77. doi: 10.1016/0006-2952(88)90662-4.

164. Rajkapoor B, Sankari M, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath M, et al. Antitumor and cytotoxic effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich ascites carcinoma and human cancer cell lines. *BioSci Biotech Biochem.* 2007;71(9):2177-83. DOI: 10.1271/bbb.70149.

165. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res.* 1993;53(15):3493-8.

166. Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

167. Redmond SM, Joncourt F, Buser K, Ziemiecki A, Altermatt HJ, Fey M, et al. Assessment of P-glycoprotein, glutathione-based detoxifying enzymes and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase as potential indicators of constitutive drug resistance in human colorectal tumors. *Cancer Res.* 1991;51(8):2092-7.

168. Reffett JK, Spears JW, Brown TT Jr. Effect of dietary selenium on the primary and secondary immune response in calves challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J Nutr.* 1988;118(2):229-35. DOI: 10.1093/jn/118.2.229.

169. Ribelin WE, Fukushima K, Still PE. The toxicity of ochratoxin to ruminants. *Can J Comp Med.* 1978;42(2):172-6.

170. Richard JL, Thurston JR, Deyoe BL, Booth GD. Effect of ochratoxin and aflatoxin on serum proteins, complement activity, and antibody production to *Brucella abortus* in guinea pigs. *Appl Microbiol.* 1975 Jan;29(1):27-9. doi: 10.1128/am.29.1.27-29.1975.

171. Roland N, Nugon-Baudon L, Andrieux C, Szylit O. Comparative study of the fermentative characteristics of inulin and different types of fibre in rats inoculated with a human whole faecal flora. *Brit J Nutr.* 1995;74(2):239-49. DOI: 10.1079/bjn19950127.

172. Roland N, Nugon-Baudon L, Flinois JP, Beaune P. Hepatic and intestinal cytochrome P-450, glutathione-S-transferase and UDP-glucuronosyl transferase are affected by six types of dietary fiber in rats inoculated with human whole fecal flora. *J Nutr.* 1994;124(9):1581-7. DOI: 10.1093/jn/124.9.1581.

173. Roland N, Rabot S, Nugon-Baudon L. Modulation of the biological effects of glucosinolates by inulin and oat fibre in gnotobiotic rats inoculated with a human whole faecal flora. *Food Chem Toxicol.* 1996;34(8):671-7. DOI: 10.1016/0278-6915(96)00038-5.

174. Rosenberg DW, Mankowski DC. Induction of cyp2e-1 protein in mouse colon. *Carcinogenesis.* 1994;15(1):73-8. DOI: 10.1093/carcin/15.1.73.

175. Roth A, Chakor K, Creppy EE, Kane A, Rosenthaler R, Dirheimer G. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. *Toxicol.* 1988;48(3):293-308. doi: 10.1016/0300-483x(88)90110-2.

176. Samiec PS, Dahm LJ, Jones DP. Glutathione S-transferase in mucus of rat small intestine. *Toxicol Sci.* 2000;54(1):52-9. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.52.

177. Sanders LM, Henderson CE, Hong MY, Barhoumi R, Burghardt RC, Wang N, et al. An increase in reactive oxygen species by dietary fish oil coupled with the attenuation of antioxidant defenses by dietary pectin enhances rat colonocyte apoptosis. *J Nutr.* 2004;134(12):3233-8. DOI: 10.1093/jn/134.12.3233.

178. Sansinanea A, Cerone S, Virkel G, Streitenberger S, Garcia M, Auza N. Nutritional condition affects the hepatic antioxidant systems in steers. *Vet Res Commun.* 2000;24(8):517-25. DOI: 10.1023/a:1006483601163.

179. Sarich TC, Adams SP, Petricca G, Wright JM. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):695-702.

180. Schwerin M. Dietary protein modifies hepatic gene expression associated with oxidative stress responsiveness in growing pigs. *FASEB J.* 2002;16(10):1322-4. DOI: 10.1096/fj.01-0734fje.
181. Selvam JP, Aranganathan S, Gopalan R, Nalini N. Chemopreventive efficacy of pronyl-lysine on lipid peroxidation and antioxidant status in rat colon carcinogenesis *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(3):293-302. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00670.x.
182. Seow A, Yuan JM, Sun CL, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2055-61. DOI: 10.1093/carcin/23.12.2055.
183. Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res.* 2001;155(1-2):1-8. DOI: 10.1016/s0378-5955(01)00224-6.
184. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C, Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels *Clin Cancer Res.* 2001;7(5):1452-8.
185. Siegers CP, Bartels L, Riemann D. Effects of fasting and glutathione depletors on the GSH-dependent enzyme system in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology.* 1989;38(2):121-8. DOI: 10.1159/000138529.
186. Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.
187. Simarro Doorten AY, Bull S, van der Doelen MA, Fink-Gremmels J. Metabolism-mediated cytotoxicity of ochratoxin A. *Toxicol Vitro.* 2004;18(3):271-7. DOI: 10.1016/j.tiv.2003.10.001.
188. Singhal SS, Saxena M, Awasthi S, Ahmad H, Sharma R, Awasthi YC. Gender related differences in the expression and characteristics of glutathione S-transferases of human colon. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1171(1):19-26. DOI: 10.1016/0167-4781(92)90135-m.
189. Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.
190. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in

colorectal cancer *World J Gastroenterol.* 2005;11(3):403-6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.403.

191. Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

192. Soyoz M, Özçelik N, Kiliç I, Altuntaş I. The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biol Toxicol.* 2004;20(4):213-9. DOI: 10.1023/b:cbto.0000038459.98032.34.

193. Sreedharan V, Venkatachalam KK, Namasivayam N. Effect of morin on tissue lipid peroxidation and antioxidant status in 1, 2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. *Invest New Drugs.* 2009;27(1):21-30. DOI: 10.1007/s10637-008-9136-1.

194. Sreemannarayana O, Frohlich AA, Vitti TG, Marquardt RR, Abramson D. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. *J Anim Sci.* 1988;66(7):1703-11. doi: 10.2527/jas1988.6671703x.

195. Srihari T, Sengottuvelan M, Nalini N. Dose-dependent effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *J Pharm Pharmacol.* 200;60(6):787-94. DOI: 10.1211/jpp.60.6.0015.

196. States B, Segal S. Interrelationship of glutathione-cystine transhydrogenase and glutathione reductase in developing rat intestine. *Biochem J.* 1973;132(3):623-31. DOI: 10.1042/bj1320623.

197. Storen O, Holm H, Stormer FC. Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl Environ Microb.* 1982;44(4):785-9. DOI: 10.1128/aem.44.4.785-789.1982.

198. Stormer FC, Storen O, Hansen CE, Pedersen JI, Aasen AJ. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from Ochratoxin A by rabbit liver microsomes *Appl Environ Microb.* 1983;45(4):1183-7. DOI: 10.1128/aem.45.4.1183-1187.1983.

199. Such L, Rodriguez A, Alberola A, Lopez L, Ruiz R, Artal L, et al. Intrinsic changes on automatism, conduction, and refractoriness by exercise in isolated rabbit heart. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):225-9. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.225.

200. Sutken E, Aral E, Ozdemir F, Uslu S, Alatas O, Colak O. Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity

in rat liver and kidney. *Int J Toxicol.* 2007;26(1):81-7. DOI: 10.1080/10915810601122893.

201. Sutoh I, Kohno H, Nakashima Y, Hishikawa Y, Tabara H, Tachibana M, et al. Concurrent expressions of metallothionein, glutathione S-transferase-pi, and P-glycoprotein in colorectal cancers. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(2):221-32. doi: 10.1007/BF02236987.

202. Suzuki S, Satoh T, Yamazaki M. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. *Japan J Pharmacol.* 1977; 27(5):735-44. doi: 10.1254/jjp.27.735.

203. Swick RA, Miranda CL, Cheeke PR, Buhler DR. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids in sheep. *J Anim Sci.* 1983;56(4):887-94. DOI: 10.2527/jas1983.564887x.

204. Szczech G.M, Hood RD. Animal model of human disease: alimentary toxic aleukia, fetal brain necrosis, and renal tubular necrosis. *Amer J Pathol.* 1978;91(3):689-92.

205. Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

206. Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI: 10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

207. Tacchi-Bedford AM, Whyman GD, McLean AE. DNA alkylation by 1,2-dimethylhydrazine in the rat large intestine and liver: influence of diet and enzyme induction. *Toxicology.* 1988;50(2):181-91. DOI: 10.1016/0300-483x(88)90090-x.

208. Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J.* 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

209. Temellini A, Castiglioni M, Giuliani L, Mussi A, PC. Giulianotti PC, Pietrabissa A, et al. Glutathione conjugation with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB): Interindividual variability in human liver, lung, kidney and intestine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(9):498-503.

210. Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

211. Tozlovanu R, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of

ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(9):1241-7. DOI: 10.1021/tx060138g.

212. Tsai AC, Kelley JJ. Effect of cholesterol feeding on hepatic fatty acid synthesis and serum and tissue enzyme activities in rabbits. *J Nutr.* 1978;108(2):226-31. DOI: 10.1093/jn/108.2.226.

213. Tulayakul P, Dong KS, Li JY, Manabe N, Kumagai S. The effect of feeding piglets with the diet containing green tea extracts or coumarin on in vitro metabolism of aflatoxin B1 by their tissues. *Toxicol.* 2007;50(3):339-48. DOI: 10.1016/j.toxicol.2007.04.005.

214. Uno Y, Ohuchi T, Uehara S, Kito G, Kamataki T, Nagata R. Sex-related differences in the expression of mGSTA2, a novel GST identified in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):453-6. DOI: 10.1124/dmd.108.023747.

215. van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

216. van Lieshout EM, Tiemessen DM, Peters WH, Jansen JB. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glutathione S-transferases of the rat digestive tract. *Carcinogenesis.* 1997;18(3):485-90. DOI: 10.1093/carcin/18.3.485.

217. van Lishaut S, Rechkemmer G, Rowland I, Dolara P, Pool-Zobel BL. The carbohydrate crystalline and colonic microflora modulate expression of glutathione S-transferase subunits in colon of rats. *Eur J Nutr.* 1999;38(2):76-83. DOI: 10.1007/s003940050047.

218. Vazquez-Medina JP, Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Elsner R. Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion. *Comp Biochem Physiol.* 2006;142(3-4):198-204. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.09.004.

219. Verma R, Chakraborty D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblca officinalis* aqueous extract *Acta Pol Pharm.* 2008; 65(1):3-9.

220. Verma R, Chakraborty D. *Emblca officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol Pharm.* 2008;65(2):187-94.

221. Villanueva SS, Arias A, Ruiz ML, Rigalli JP, Pellegrino JM, Vore M, et al. Induction of intestinal multidrug resistance-associated

protein 2 by glucagon-like Peptide 2 in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(2):332-41. DOI: 10.1124/jpet.110.171041.

222. Villanueva SS, Perdomo VG, Ruiz ML, Rigalli JP, Arias A, Luquita MG, et al. Effect of glucagon-like peptide 2 on hepatic, renal, and intestinal disposition of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene Drug Metab. Dispos. 2012;40(7):1252-8. DOI: 10.1124/dmd.111.044339.

223. Virkel G, Carletti M, Cantiello M, Della Donna L, Gardini G, Girolami F, et al. Characterization of xenobiotic metabolizing enzymes in bovine small intestinal mucosa. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(3):295-303. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01137.x.2010.

224. Wahab PJ, Peters WH, Roelofs HM, Jansen JB. Glutathione S-transferases in small intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92(3):279-84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01092.x.

225. Wark PA, Grubben MJ, Peters WH, Nagengast FM, Kampman E, Kok FJ, et al. Habitual consumption of fruits and vegetables: associations with human rectal glutathione S-transferase. *Carcinogenesis.* 2004;25(11):135-42. DOI: 10.1093/carcin/bgh238.

226. Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci.* 1986;63(3):933-42. DOI: 10.2527/jas1986.633933x.

227. Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

228. Wei YH, Lu CY, Lin TN, Wei RD. Effect of ochratoxin A on rat liver mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Toxicology.* 1985;36(2-3):119-30. doi: 10.1016/0300-483x(85)90046-0.

229. Weiss YG, Bellin L, Kim PK, Andrejko KM, Haaxma CA, Raj N, et al. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats. *Am J Gastroint Liver Phys.* 2001;280(5):968-73. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G968.

230. Whanger PD, Schmitz JA, Oldfield JE. Effects of selenium and vitamin E on blood selenium levels, tissue glutathione peroxidase activities and white muscle disease in sheep fed purified or hay diets. *J Nutr.* 1977;107(7):1298-307. DOI: 10.1093/jn/107.7.1298.

231. White CL, Caldwell TK, Hoekstra WG, Pope AL. Effects of copper and molybdenum supplements on the copper and selenium status of pregnant ewes and lambs. *J Anim Sci.* 1989;67(3):803-9. DOI: 10.2527/jas1989.673803x.

232. Wilce MC, Parker MW. Structure and function of glutathione S-transferases. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1205(1):1-18. DOI: 10.1016/0167-4838(94)90086-8.

233. Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab*. 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

234. Xiao H, Marquardt RR, Frohlich AA, Phillips GD, Vitti TG. Effect of a hay and a grain diet on the rate of hydrolysis of ochratoxin A in the rumen of sheep. *J Anim Sci*. 1991;69(9):3706-14. doi: 10.2527/1991.6993706x.

235. Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K. Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(9):2198-205. DOI: 10.1271/bbb.70158.

236. Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?. *Toxicol Sc*. 2001;59(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/59.1.59.

237. Zhan XA, Wang M, Xu Z R, Li WF, Xin J. LiEffects of fluoride on hepatic antioxidant system and transcription of Cu/Zn SOD gene in young pigs. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(2):83-7. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.11.003.

238. Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Zheng J, Yao CW, et al. Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase π -1 in human colorectal cancers. *Int J Oncol*. 2014;45(3):1275-83. DOI: 10.3892/ijo.2014.2522.

239. Zidenberg-Cherr S, Halsted CH, Olin KL, Reisenauer AM, Keen CL. The effect of chronic alcohol ingestion on free radical defense in the miniature pig. *J Nutr*. 1990;120(2):213-7. DOI: 10.1093/jn/120.2.213.

Information about the author:

Fedets Oleh Myroslavovych,

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor,

Vice-Rector for Research

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine

and Biotechnologies Lviv

50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

PREVALENCE AND STRUCTURE OF METABOLIC DISEASES OF LAYING HENS

Shcherbatyi A. R., Slivinska L. G.

INTRODUCTION

Domestic poultry farming is one of the most economically attractive and competitive types of agribusiness, which is indicated by the steady dynamics of growth in the production of poultry meat and eggs¹. At the current stage of socio-economic development, in conditions of constant growth in food prices, products of the poultry industry are an essential element of the diet of the majority of the population². Poultry farming is the fastest-growing and most flexible of all livestock industries. This industry, primarily due to robust demand, has expanded, consolidated, and globalized over the past 15 years in countries of all income levels. Ukraine is no exception. As the author points out, Ukraine has great prospects for the development of poultry farming³. Yu.V. Kernasyuk analyzing the number of poultry in Ukraine, notes that in the early 2000s, there was only 123.7 million poultry in all categories of farms; in 2015, their number increased to 214.6 million, or almost 1.7 times, in 2021 – 107.8 million poultry heads. In individual peasant farms, the decrease in livestock was less noticeable (-1.7% annually). Today, there is 84.7 million poultry on farms, but since January of this year, the population has decreased by 6.8%. The most significant number of poultry is kept in the Vinnytsia (32.2 million heads), Cherkasy (23.6 million), and Kyiv (23.1 million) regions.

According to the information from the Poultry Breeders' Union of Ukraine, in 2015, the production of eggs in our country amounted to

¹ Лопатин Л.В. (2012). Стан та перспективи розвитку птахівництва в Україні. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 65, 42–46.

² Царук Л.Л. (2017). Сучасний стан виробництва продукції птахівництва в Україні. *Сучасні проблеми селекції розведення та гігієни тварин*, 1 (95), 159–170.

³ Меленюк С. (2021). Птахівництво України та Польщі. *Наше птахівництво*, 1 (73), 14-17.

16.8 billion. In 2020, egg production in Ukraine decreased by 2.9% compared to 2019 – to 16.2 billion pieces, and the share was about 1.5% of all eggs produced worldwide. Currently, Ukraine is one of the world's leading producers of chicken eggs and occupies a decent 11th place in the international ranking. Thus, in 2018, Ukraine exported a record 1.7 billion eggs, 21% more than in 2017, when 1.48 billion eggs were exported. Exports grew by 37% in monetary terms and reached 94.1 million US dollars. And in 2019, according to the State Customs Service, 137.1 thousand tons of eggs were exported, which is 27.5% more than in 2018⁴. According to the State Customs Service, in 2021, Ukraine exported 27.3 thousand tons of eggs. In monetary terms, exporting eggs for seven months brought \$28.4 million. The main buyers of Ukrainian eggs in January-July 2021 were the UAE (37.9%), Latvia (25.5%), and Saudi Arabia (6.9 %).

The modern technology of industrial poultry breeding is associated with a significant functional load on its body. This leads to metabolic disorders and the development of metabolic diseases, which account for up to 90% of internal pathology.

Poultry of modern high-performance crosses and lines are susceptible to the negative impact of technological and stressful factors that lead to certain deviations in metabolism and physiological functions⁵. As the author notes, it is urgent to carry out systematic research to clarify the physiological and biochemical features of the growth and development of poultry, which will make it possible to develop methods of regulating metabolic processes and improve the quality of products (eggs and meat).

According to the authors, metabolic diseases are conventionally divided into four groups: 1) diseases caused by a violation of carbohydrate-lipid and protein metabolism; 2) diseases caused by a

⁴ Копитець Н.Г., Волошин В.М. (2019) Оцінка цінової ситуації на ринку м'яса птиці. *Економіка АПК*. № 11. С. 42-49. doi.org/10.32317/2221-1055.201911042.

⁵ Кирилів Б. Я., Ратич І. Б. (2001). Вміст загальних ліпідів і співвідношення їх окремих класів у плазмі крові і тканині печінки курей-несучок за різної кількості ліпідів раціону. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин*, 1-2, 21-26.

violation of the metabolism of macroelements; 3) diseases caused by a lack or excess of trace elements; 4) hypovitaminosis.^{6 7}

The occurrence of metabolic diseases is associated with the quality and mode of feeding poultry at large industrial complexes^{8 9 10 11}. The use of various sorbents, pre- and probiotics, biogenic growth stimulators, and biologically active substances for poultry feeding has become an integral component of compound feed recipes^{12 13 14 15}. However, even such measures do not protect the bird from metabolic diseases.

The problem of preserving the metabolic homeostasis of the organism of laying hens for their practical life under the influence of negative anthropogenic factors in the conditions of modern poultry farming, such as unsatisfactory ecological situation, insufficient and

⁶ Внутрішні хвороби тварин [текст]: підручник / В.І. Левченко, І.П. Кондрахін, В.В. Влізло та ін.; за ред. В.І. Левченка. – Біла Церква, 2017. – Ч. 2. – 393–441 с.

⁷ Ветеринарна клінічна біохімія [текст]: підручник / В.І. Левченко, В.В. Влізло, І.П. Кондрахін та ін.; за ред. В.І. Левченка і В.Л. Галяса. – Біла Церква, 2019. – 400 с.

⁸ Yousefi M., Shivazad M., Sohrabi-Haghdoust I. (2005). Effect of Dietary Factors on Induction of Fatty Liver-Hemorrhagic Syndrome and its Diagnosis Methods with Use of Serum and Liver Parameters in Laying Hens. *Int J Poult Sci.*, 4, 568–572. doi: 10.3923/ijps.2005.568.572

⁹ Водолажченко С. (2011). Кормовые факторы вызывают заболевания птицы. *Корми і факти*, 8 (12), 22–23.

¹⁰ Вернер А. (2013). Рациональный подход к использованию кормовых добавок в рационах птицы. *Тваринництво сьогодні*, 8, 41–42.

¹¹ Новожилова Є. В. (2014). Вимоги ЄС до кормів при імпорті продукції тваринництва. *Ексклюзивні технології*, 1 (28), 51–53.

¹² Leeson S. (1999). Considerations for using enzymes in poultry nutrition. *Intern. Symp. On Poult. Nutr. Proc.* FACTA. Brasil, 73–186.

¹³ Машкін Ю. В. (2010). Гематологічні та біохімічні показники крові курчат-бройлерів під впливом пробіотика «Протекто-Актив». *Сучасне птахівництво*, 1-2 (86-87), 26-27.

¹⁴ Stoyanovskyy, V., Shevchuk, M., Kolomiets, I., & Kolotnytskyu, V. (2020). Dynamics of individual indicators of protein metabolism in the body of broiler chickens on the background of combined stress when included in the diet “Reasil Humic Vet” + “Laktin” and “Reasil Humic Health”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 3(2), 42-46. <https://doi.org/10.32718/ujvas3-2.07>

¹⁵ Яремчук В.Ю., Слівінська Л.Г., Стронський Ю.С. (2020). Морфологічні особливості печінки курей-несучок кросу “Ломан Браун” за гепатозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Серія: Ветеринарні науки, 22 (97), 69–73.

inferior feeding, and violations of housing conditions, remains especially relevant^{16 17}.

1. Prevalence and structure of metabolic diseases of laying hens

The most common pathologies among laying hens are hepatodystrophy – 70–80%, uric acid diathesis from 40 to 70%; subclinical course of hypovitaminosis A and E (up to 80%), diseases of the musculoskeletal system (30–35%)^{18 19}.

In the poultry's body, all types of metabolism are closely interconnected, so any disease causes a violation of homeostasis. Still, the leading cause of the disease is a violation of one or two types of metabolism. Several factors can cause increased fat deposition in liver cells, including high egg production, toxins, nutrient imbalances, excessive consumption of high-energy diets, deficiencies in nutrients that mobilize fat from the liver (lipotropic agents), endocrine imbalances, and genetic components. In laying hens, this disease is the result of excessive fat accumulation when the transport of lipoproteins is disturbed²⁰.

In highly productive crosses of laying hens, the central organ of homeostasis is the liver, which works in a particularly intense mode, as it

¹⁶ Bicudo, J. E. P.W., Buttemer, W. A., Chappell, M. A., Pearson, J. T., & Bech, C. (2010). *Ecological and Environmental Physiology of Birds*. (1st ed.) Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199228447.001.0001>

¹⁷ Антоненко П. П., Ковальова І. В., Чорний М. В., Гарнаженко Ю. А., Пушкар Т. Д. (2017). Біохімічні показники крові курей-несучок за впливу селеніту натрію та кормових фітопрепаратів. *Аграрна наука та харчові технології*, 3(97), 3-10.

¹⁸ Мельник А. Ю. Клініко-біологічне обґрунтування методів діагностики та профілактики порушень фосфоро-кальцієвого обміну і D-вітамінного обмінів у курей-несучок: автореф. дис. канд. вет. наук / А. Ю. Мельник. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

¹⁹ Мельник А.Ю. (2015). Аналіз і перспективи галузі птахівництва України, поширення та класифікація метаболічних хвороб сільськогосподарської птиці. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, № 2. – 67-73.

²⁰ Juliet R. Roberts (2004). Factors Affecting Egg Internal Quality and Egg Shell Quality in Laying Hens. *The Journal of Poultry Science*. – Vol. 41 Is. 3. – P. 161-177. doi.org/10.2141/jpsa.41.161.

is involved in the exchange of proteins, carbohydrates, lipids, vitamins, macro- and microelements, bile formation and bile secretion^{21 22 23 24 25}.

In the structure of internal non-contagious diseases of poultry, liver pathology makes up 5% to 50.8%²⁶.

The following are diagnosed: hepatitis, hepatodystrophy, cirrhosis, liver abscesses, cholecystitis, and gallstone disease. A particular interest of scientists is observed in studying lipid metabolism, which is connected with its multifaceted functions in the body's metabolic processes.

In laying hens, in particular, among internal diseases, hepatodystrophy is the most common and is accompanied by a severe course of the disease²⁷.

Given this, the improvement of poultry's standards of feeding and maintenance is constantly ongoing based on an in-depth study of carbohydrate, lipid, protein, and mineral metabolism.

Fatty liver syndrome is one of the most critical metabolic disorders observed at the peak productivity in laying hens. The exact cause of the

²¹ Yaremchuk V.Y., Slivinska L.G. (2019). Influence of hepatoprotectors on the functional state of the liver in laying hens with hepatosis. *Science and Education a New Dimension*. Natural and Technical Sciences, VII (26), Issue: 215, Dec.

²² Gutyj, B.V., Ostapyuk, A.Y., Sobolev, O.I., Vishchur, V.J., Gubash, O.P., Kurtyak, B.M., Kovalskiyi, 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.

²³ Остапук А., Гутій Б. (2019). Вплив сульфату кадмію у різних дозах на функціональний стан печінки курей-несучок. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Серія: Ветеринарні науки, 21 (94), 103-108.

²⁴ Tilbrook A.J., Fisher A.D. (2020). Stress, health and the welfare of laying hens. *Animal Production Science*. doi:10.1071/AN19666

²⁵ Underwood G., Andrews D., Phung T. (2021). Advances in genetic selection and breeder practice improve commercial layer hen welfare. *Animal Production Science* (In press). doi:10.1071/AN20383

²⁶ Білоконь О.В., Мазуркевич А.Й., Карповський В.І., Трокоз В.О., Криворучко Д.І., Журенко О.В. (2010). Вплив мінеральної кормової добавки «Кормацінк-Р» на обмінні процеси в організмі курей. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 12, 2(3), 10-13.

²⁷ Горжєєв В. М. (2014). Проблеми забезпечення ветеринарного благополуччя тваринництва. *Науковий вісник ветеринарної медицини: збірник наукових праць*. Біла Церква, 13 (108), 5-9.

disease is still unclear, and the first sign is often increased mortality in the herd²⁸.

The occurrence of fatty dystrophy, or the so-called fatty liver syndrome, is most often associated with a high intensity of egg-laying²⁹³⁰³¹. In addition, probable reasons are the composition and nutritional value of feed (excess energy of feed, content, and origin of feed protein, low level of calcium, with the dominance of a corn diet, with a low level of vitamins E and minerals Zn, Fe, Cu, Mg), inconsistency of the diet with age and physiological the needs of poultry.

Hypovitaminosis of poultry, especially laying hens, are widespread in farms of all forms of ownership and cause significant damage, as they affect immunity, growth, reproduction, laying, and functioning of internal organs, and the nervous system. The normal development of birds and their high productivity depend on them. A-, D-, and E-hypovitaminosis are most typical for laying hens³².

A-hypovitaminosis in laying hens is characterized by increased metaplasia and keratinization of epithelial cells of the skin and mucous membranes, impaired vision, and growth of young³³. In laying hens, the feathers become matted and disheveled, there is general depression, appetite, fatness, live weight, and egg-laying are reduced, the beak and limbs are pale, the skin is dry, mucous discharge from the eyes, serous-mucous exudate is released from the nasal passages³⁴. A feature of the

²⁸ Dunkley C. Important Nutritional Diseases that Affect Laying Hens <https://www.thepoultrysite.com/articles/important-nutritional-diseases-that-affect-laying-hens>

²⁹ Lee K., Flegal C. J., and Wolford J. H. (1975). Factors affecting liver fat accumulation and liver haemorrhages associated with fatty liver haemorrhagic syndrome in laying chickens. *Poult. Sci.*, 54, 374-380. doi: 10.3382/ps.0540374.

³⁰ Hansen R. J., Walzem R. L. (1993). Avian fatty liver hemorrhagic syndrome: a comparative review. *Adv Vet Sci Comp Med.*, 37, 451-468.

³¹ Зон Г. А., Ивановська Л. Б. (2016). Дбайте про печінку птиці – досягнете успіху в агробізнесі. *Корми і факти*, 8 (72), 26-28.

³² Zang H., Zhang K., Ding X., Bai S., Hernández J. M., Yao B. (2011). Effects of different dietary vitamin combinations on the egg quality and vitamin deposition in the whole egg of laying hens. *Braz. J. Poult. Sci.* 13 (3), 189-196. <https://doi.org/10.1590/S1516-635X2011000300005>.

³³ Lima H.J.D. & Souza L.A.Z. (2018). Vitamin A in the diet of laying hens: enrichment of table eggs to prevent nutritional deficiencies in humans. *World's Poultry Science Journal*, 74 (4), 619 – 626.

³⁴ Raxmonov U.A., Norboev Q.N. (2019). Etiopathogenesis and prevention of hypovitaminosis of chicken. *An International Multidisciplinary Research Journal*, 9 (1), 95-100. DOI : 10.5958/2249-7137.2019.00012.0

symptoms in laying hens is the accumulation of pus-like exudate in the conjunctival sacs and an increase in the sinuses. The yolk contains a low amount of retinol and carotenoids in the eggs they lay.

D-hypovitaminosis is a chronic disease of the poultry of all species, which is accompanied by a violation of calcium-phosphorus metabolism and bone growth. Often, high-performance crosses of laying hens are diagnosed with rickets, which are caused by a deficiency or imbalance of circulating calcium, vitamin D₃, and phosphorus. In adult birds, D-hypovitaminosis forms osteomalacia and often osteoporosis, decalcifying bones, and eggshells. A lack of vitamin A in the diet and an insufficient ratio of alkaline and acid equivalents are of great importance in the etiology of rickets³⁵. According to studies by Vieth (1990), a deficiency of vitamin D₃ in the rations of brood stock often causes rickets in young animals. In addition, an excess of vitamin D can have a toxic effect on the endocrine system and cause several diseases in young animals.

Instead, Jefferson R. (2005) states that the leading causes of osteoporosis and hypocalcemia in chickens are disorders of the hormonal or enzyme systems of the body, the lack of metabolism of secretory products due to the deficiency of the production of a specific enzyme, the destruction or reduction of the activity of the metabolic function, which reduces productivity, egg quality and can lead to the death of the poultry³⁶.

Richard J. Julian (2004) emphasizes hypocalcemia in laying hens that died without signs of disease. Still, at autopsy, they were diagnosed with thinning of the femur and absence of medullary bone, an egg without a shell spilled in the oviduct. To prevent osteoporosis, the author recommends providing laying hens with sufficient calcium daily since 2 g of Ca is needed every 24 hours to form an eggshell.

E-hypovitaminosis is a disease that occurs when the body receives insufficient vitamin E (tocopherol) from food and is accompanied by encephalomalacia, myodystrophy, or exudative diathesis. The poultry's

³⁵ Turgut L., Hayirli A., Çelebi Ş., Akif Yoruk M., Gul M., Karaoglu M., Macit M. (2006). The effects of vitamin D supplementation to peak-producing hens fed diets differing in fat source and level on laying performance, metabolic profile, and egg quality. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences* 19(8), 1179-1189. doi: 10.5713/ajas.2006.

³⁶ Jefferson R. (2005). Production and growth-related disorders and other metabolic diseases of poultry – A review. *The Veterinary Journal*, 169(3), 350-69. doi:10.1016/j.tvjl.2004.04.015

need for vitamin E depends on the amount and ratio of amino acids in the diet. In addition, hypovitaminosis E occurs when vitamin E is oxidized in tissues, when there is a lack of selenium, sulfur-containing amino acids (methionine, cystine, and others), which have a synergistic effect on tocopherol, prevent its oxidation. The disease occurs when an excess intake of unsaturated fatty acids in the body, which are antagonists of vitamin E and are contained in large quantities in feed fats. E-hypovitaminosis in hens dramatically reduces egg laying, egg fertilization, and chick hatchability. If fertilization occurs, such embryos die on the 3rd–6th day of incubation³⁷.

In addition, hypovitaminosis of vitamins of group B and C occur in poultry. They are characterized by damage to the nervous system, muscle atrophy, exhaustion, disruption of protein, fat and carbohydrate metabolism, amino acid metabolism, development of yolk peritonitis, hepatodystrophy, and reduced hatchability, as embryos die at 16–18 days of incubation³⁸.

Uric acid diathesis in chickens occurs as a result of a violation of protein metabolism and is characterized by the accumulation of uric acid in the body and the deposition of its salts in organs and tissues³⁹. Economic losses from enterprises due to this disease consist of growth retardation of young animals, low payment for feed, loss of body weight, reduction of laying and incubation properties of eggs, death of poultry, and forced slaughter. In addition, perosis, cannibalism, apteriosis and, alopecia, hyperthermia cause damage to poultry farming.

Most often, in farms of different forms of ownership, a combined course of the disease occurs, which in the opinion of scientists, is considered a polymetabolic or polymorbid pathology.

³⁷ Panda Arun K. & Cherian Gita (2014). Role of Vitamin E in Counteracting Oxidative Stress in Poultry. *J. Poult. Sci.*, 51, 109-117. doi:10.2141/ jpsa.0130134

³⁸ Rakonjac S., Bogosavljević-Bošković S., Pavlovski Z., Škrbić Z., Dasković V., Petrović M.D. & V. Petričević (2014). Laying hen rearing systems: a review of major production results and egg quality traits. *Worlds Poultry Science Journal*, 70 (1), 93. doi.org/10.1017/S0043933914000087

³⁹ Лівощенко С. М., Камбур М. Д., Лівощенко Л. П. (2014). Анатомічні і гематологічні особливості змін при сечокислому діатезі у молодняка курей. *Вісник Сумського національного аграрного університету, серія «Ветеринарна медицина»*, 6 (35), 42-47.

2. The influence of metabolic diseases on the quality of hatching eggs and young poultry

Thanks to modern technologies of egg incubation, which ensures a high yield of chicks in conditions of industrial production, poultry farming is rapidly developing both in Ukraine and in the world ⁴⁰.

The wide spread of chickens of modern high-yielding egg crosses, mainly of foreign breeding, in Ukraine's poultry farms, leads to negative consequences. Thus, one of the essential problems that must be solved is the development of measures to prevent the deterioration of the quality of hatching eggs and, as a result, the reduction of hatchability. Deterioration of quality indicators is primarily associated with a violation of the morphological and biochemical parameters of the protective bioceramic structures of eggs – the shell and shell membranes, which leads to the fight of eggs, increased waste, and contamination by infectious agents of young birds, a decrease in indicators of immune resistance, a lack or imbalance of certain macro- or trace elements and vitamins, which in turn worsens the quality indicators of products and causes losses to poultry farms, as well as requires constant improvement of incubation technologies.

Eggshell quality remains a constant challenge for the egg industry. The concentration of Ca and P in the diet is a crucial determinant of eggshell strength and weight ⁴¹. The activity of vitamin D₃, which regulates Ca absorption, is modulated by hydroxylases in the liver and kidneys. In adult birds, reduced renal α 1-hydroxylase activity is one of the key factors responsible for reduced Ca utilization ⁴². The availability of Ca for eggshell formation depends on the size of its particles and the activity of

⁴⁰ Трач В.В., Данчук В.В. (2018). Вплив хімічної обробки інкубаційних яєць на вміст вітамінів А і Е у печінці перепела. Аграрна наука та освіта в умовах євроінтеграції: зб. наук. праць за матеріалами міжнар. наук.-практ. конф. (м. Кам'янець-Подільський, 20–22 бер. 2018 р). Кам'янець-Подільський; 428–430.

⁴¹ Hamilton R.M. (1982) Methods and factors that affect the measurement of egg shell quality. *Poultry Science*, 61, 2022–2039. doi:10.3382/ps.0612022

⁴² Li X, Zhang D, Bryden WL (2017) Calcium and phosphorus nutrition of poultry: are modern diets formulated in excess? *Animal Production Science*, 57, 2304–2310. doi:10.1071/AN17389

the stomach. Approximately 65% of calcium entering the body of laying hens should be in the form of coarse particles (> 1–2.5 mm)^{43 44 45}.

The quality of eggshells and eggs, in general, are of significant importance to the egg industry worldwide^{46 47}. Shell quality is measured by size, specific gravity, shell color, shell breaking strength, deformation (destructive or nondestructive), shell thickness, and shell ultrastructure. The internal quality of eggs is measured by yolk color, membrane integrity, protein quality, and carotenoid content. The quality of the eggshell can be affected by the breed and age of the hens, induced shedding, and feed factors (Calcium, Phosphorus, vitamins, water quality, non-starch polysaccharides, enzymes, feed contamination, stress, maintenance system). Understanding the number of factors that affect the quality of the shell and the internal quality of eggs is essential for producing high-quality hatching eggs and, accordingly, the ordinary course of embryogenesis and healthy young.

Calcium sources and particle size affect shell quality and internal egg quality⁴⁸. Generally, each egg contains up to 3 grams of calcium, and about 95% of the dry shell is calcium carbonate. Therefore, the diet of laying hens should contain a sufficient amount of calcium that can be used

⁴³ Rao K.S, Roland D.A (1990). In vivo limestone solubilization in commercial Leghorns: role of dietary calcium level, limestone particle size, in vitro limestone solubility rate, and the calcium status of the hen. *Poultry Science*, 69, 2170–2176. doi:10.3382/ps.0692170

⁴⁴ Zhang B., Coon C.N. (1997) The relationship of calcium intake, source, size, solubility in vitro and in vivo, and gizzard limestone retention in laying hens. *Poultry Science*, 76, 1702–1706. doi:10.1093/ps/76.12.1702

⁴⁵ Bouvarel I., Nys Y., Lescoat P. (2011) Hen nutrition for sustained egg quality. In 'Improving the safety and quality of eggs and egg products. *Egg chemistry, production and consumption*, 1, 261–299. (Woodhead Publishing: Cambridge, UK). DOI: <https://doi.org/10.1017/S004393391800065X>

⁴⁶ Wu Y.B., Ravindran V., Thomas D.G., Birtles M.J., Hendriks W.H. (2004). Influence of method of whole wheat inclusion and xylanase supplementation on the performance, apparent metabolisable energy, digestive tract measurements and gut morphology of broilers. *British Poultry Science*, 45, 385–394. doi:10.1080/00071660410001730888

⁴⁷ Yan F., Murugesan G., Cheng H. (2019). Effects of probiotic supplementation on performance traits, bone mineralization, cecal microbial composition, cytokines and corticosterone in laying hens. *Animal*, 13, 33–41. doi:10.1017/S175173111800109X

⁴⁸ Guo X. Y., Kim I. H. (2012). Impacts of Limestone Multi-particle Size on Production Performance, Egg Shell Quality, and Egg Quality in Laying Hens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 25 (6), 839. doi.org/10.5713/ajas.2011.11468

effectively. The primary source of calcium in the diet of laying hens is powdered limestone. Many scientific works are devoted to studying the influence of the size of calcium particles on the quality of the shell and the internal quality of eggs. However, the question of the effect of Ca deficiency and other nutrients on young animals' embryogenesis and quality is still relevant today.

Diseases of embryos cause significant damage to the reproduction of agricultural poultry since any pathological process in the embryo is irreversible. The lag in the growth and development of individual organs is not compensated for, which is why various anomalies arise. In the early stages of development, pathological changes may occur in certain parts of the embryo: necrosis and dystrophy. As a result, agenesis and aplasia (complete absence of implantation of one or another organ) or hypogenesis and hypoplasia (incomplete implantation of an organ) occur. The highest embryonic mortality is observed in the first 5–7 days (about 15%) and especially on the 18–20th day of development (over 50%).

Factors of non-contagious, infectious, mycotic, invasive etiology and violation of the incubation regime can be the causes of embryo development pathology. Non-infectious causes include alimentary (embryonic dystrophies) – due to a lack of protein, vitamins, macro- and microelements; violation of the storage regime of hatching eggs; injuries to egg shells and shells; infringement of the incubation regime – overheating, underheating, increased or decreased air humidity in the incubator, suffocation, incorrect position and movement of eggs; genetic abnormalities.

Hypovitaminosis A, D, E, group B, uric acid diathesis, white muscle disease, perosis, apteriosis, and alopecia are among young birds' most common metabolic disorders from a lack of nutrients in the diet of broodstock.

In young laying hens hatched from eggs biologically inferior in terms of carotene and vitamin A, liquefied fluff on the back and neck, beak and limbs are pale, the slit of the eye is half open, lacrimation and sticking of the eyelids, the umbilical ring is not closed, general depression, inactivity, drowsiness, lack of appetite and nervous phenomena.

The development of rickets in chickens occurs due to the deficiency of hatching eggs in terms of vitamins A and D, excessive humidity in the poultry house, and lack of exercise and green feed in the diet. Rickets most often affects young birds aged 1–5 months. It is characterized by the frailty of chickens, decreased appetite, anemia, and ruffled feathers; the bird sits more and then completely loses the ability to move.

After analyzing the literary sources, we would like to note that the development of egg poultry farming poses to the specialists of veterinary medicine the task of timely diagnosis of diseases of laying hens development of methods of their treatment and prevention.

CONCLUSIONS

Metabolic diseases of laying hens are widespread in farms of all forms of ownership. They require early diagnosis development of methods of group non-specific prevention, in particular of broodstock, to obtain high-quality hatching eggs, reduce economic losses at the stage of embryogenesis, increase hatchability and quality and obtain healthy young highly productive crosses of agricultural poultry.

SUMMARY

Metabolic diseases are the largest group of poultry diseases. They are classified as metabolic diseases, or metabolic diseases, and cause significant economic losses. Laying hens are most often diagnosed with hepatitis, hepatosis, cirrhosis, liver abscesses, cholecystitis, and gallstone disease resulting from impaired carbohydrate, lipid, protein, and mineral metabolism. Lack of calcium, Phosphorus, and vitamin D imbalance in laying hens causes osteoporosis and hypocalcemia. Due to these diseases in chickens, the laying capacity, the quality of hatching eggs, and the hatching of young animals are reduced and can cause the death of embryos and adult livestock. A lack of vitamins A, D, E, and microelements Co, Cu, Zn, and J in poultry leads to a decrease in immunity, reproductive function, laying, disruption of hormonal activity, work of internal organs and the nervous system, and cessation of growth. Hypovitaminosis and microelementosis cause the formation of rotten eggs and the development of alimentary dystrophies in the embryo, affecting the young's hatchability and quality. Therefore, improving the feeding and laying of hens standards is constantly ongoing based on an in-depth study of these processes. The purpose of this work is to conduct a comparative review of the results obtained by various authors regarding the most common metabolic diseases of laying hens, their impact on productive traits (laying), quality characteristics of eggs, embryogenesis, and quality of young of modern high-performance crosses.

Bibliography

1. Лопатин Л. В. (2012). Стан та перспективи розвитку птахівництва в Україні. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 65, 42–46.

2. Царук Л. Л. (2017). Сучасний стан виробництва продукції птахівництва в Україні. *Сучасні проблеми селекції розведення та гігієни тварин*, 1 (95), 159–170.

3. Меленюк С. (2021). Птахівництво України та Польщі. *Наше птахівництво*, № 1 (73). – С. 14-17.

4. Копитець Н. Г., Волошин В. М. (2019). Оцінка цінової ситуації на ринку м'яса птиці. *Економіка АПК*. № 11. С. 42-49. doi.org/10.32317/2221-1055.201911042.

5. Кирилів Б. Я., Ратич І. Б. (2001). Вміст загальних ліпідів і співвідношення їх окремих класів у плазмі крові і тканині печінки курей-несучок за різної кількості ліпідів раціону. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин*, 1-2, 21-26.

6. Внутрішні хвороби тварин [текст]: підручник / В.І. Левченко, І.П. Кондрахін, В.В. Влізло та ін.; за ред. В.І. Левченка. – Біла Церква, 2017. – Ч. 2. – 393–441 с.

7. Ветеринарна клінічна біохімія [текст]: підручник / В.І. Левченко, В.В. Влізло, І.П. Кондрахін та ін.; за ред. В.І. Левченка і В.Л. Галяса. – Біла Церква, 2019. – 400 с.

8. Yousefi M., Shivazad M., Sohrabi-Haghdoust I. (2005). Effect of Dietary Factors on Induction of Fatty Liver-Hemorrhagic Syndrome and its Diagnosis Methods with Use of Serum and Liver Parameters in Laying Hens. *Int J Poult Sci.*, 4, 568–572. doi: 10.3923/ijps.2005.568.572

9. Водолажченко С. (2011). Кормовые факторы вызывают заболевания птицы. *Корми і факти*, 8 (12), 22–23.

10. Вернер А. (2013). Рациональный подход к использованию кормовых добавок в рационах птицы. *Тваринництво сьогодні*, 8, 41–42.

11. Новожилова Є. В. (2014). Вимоги ЄС до кормів при імпорті продукції тваринництва. *Ексклюзивні технології*, 1 (28), 51–53.

12. Leeson S. (1999). Considerations for using enzymes in poultry nutrition. *Intern. Symp. On Poult. Nutr. Proc.* FACTA. Brasil, 73–186.

13. Машкін Ю. В. (2010). Гематологічні та біохімічні показники крові курчат-бройлерів під впливом пробіотика «Протекто-Актив». *Сучасне птахівництво*, 1-2 (86-87), 26-27.

14. Stoyanovsky, V., Shevchuk, M., Kolomiets, I., & Kolotnytsky, V. (2020). Dynamics of individual indicators of protein metabolism in the body of broiler chickens on the background of combined stress when included in the diet “Reasil Humic Vet” + “Laktin” and “Reasil Humic Health”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 3(2), 42-46. <https://doi.org/https://doi.org/10.32718/ujvas3-2.07>

15. Яремчук В.Ю., Слівінська Л.Г., Стронський Ю.С. (2020). Морфологічні особливості печінки курей-несучок кросу “Ломан Браун” за гепатозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Серія: Ветеринарні науки, 22 (97), 69–73.

16. Bicudo, J. E. P.W., Buttemer, W. A., Chappell, M. A., Pearson, J. T., & Bech, C. (2010). *Ecological and Environmental Physiology of Birds*. (1st ed.) *Oxford University Press*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199228447.001.0001>

17. Антоненко П. П., Ковальова І. В., Чорний М. В., Гарнаженко Ю. А., Пушкар Т. Д. (2017). Біохімічні показники крові курей-несучок за впливу селеніту натрію та кормових фітопрепаратів. *Аграрна наука та харчові технології*, 3(97), 3-10.

18. Мельник А. Ю. Клініко-біологічне обґрунтування методів діагностики та профілактики порушень фосforo-кальцієвого обміну і D-вітамінного обміну у курей-несучок: автореф. дис. канд. вет. наук / А. Ю. Мельник. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

19. Мельник А.Ю. (2015). Аналіз і перспективи галузі птахівництва України, поширення та класифікація метаболічних хвороб сільськогосподарської птиці. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2, 67-73.

20. Juliet R. Roberts (2004). Factors Affecting Egg Internal Quality and Egg Shell Quality in Laying Hens. *The Journal of Poultry Science*, 41 (3), 161-177. doi.org/10.2141/jpsa.41.161.

21. Yaremchuk V.Y., Slivinska L.G. (2019). Influence of hepatoprotectors on the functional state of the liver in laying hens with hepatitis. Science and Education a New Dimension. *Natural and Technical Sciences*, VII (26), 215.

22. 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.

23. Остапук А., Гутий Б. (2019). Вплив сульфату кадмію у різних дозах на функціональний стан печінки курей-несучок. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. Серія: Ветеринарні науки, 21(94), 103-108.

24. Tilbrook A.J., Fisher A.D. (2020). Stress, health and the welfare of laying hens. *Animal Production Science*. doi:10.1071/AN19666

25. Underwood G., Andrews D., Phung T. (2021). Advances in genetic selection and breeder practice improve commercial layer hen welfare. *Animal Production Science (In press)*. doi:10.1071/AN20383

26. Білоконь О.В., Мазуркевич А.Й., Карповський В.І., Трокоз В.О., Криворучко Д.І., Журенко О.В. (2010). Вплив мінеральної кормової добавки «Кормацінк-Р» на обмінні процеси в організмі курей. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гіжцького*, 12, 2(3), 10-13.

27. Горжеєв В. М. (2014). Проблеми забезпечення ветеринарного благополуччя тваринництва. *Науковий вісник ветеринарної медицини: збірник наукових праць*. Біла Церква, 13(108), 5-9.

28. Dunkley C. Important Nutritional Diseases that Affect Laying Hens <https://www.thepoultrysite.com/articles/important-nutritional-diseases-that-affect-laying-hens>

29. Lee K., Flegal C. J., and Wolford J. H. (1975). Factors affecting liver fat accumulation and liver haemorrhages associated with fatty liver haemorrhagic syndrome in laying chickens. *Poult. Sci.*, 54, 374-380. doi: 10.3382/ps.0540374.

30. Hansen R. J., Walzem R. L. (1993). Avian fatty liver hemorrhagic syndrome: a comparative review. *Adv Vet Sci Comp Med.*, 37, 451-468.

31. Зон Г. А., Івановська Л. Б. (2016). Дбайте про печінку птиці – досягнете успіху в агробізнесі. *Корми і факти*, 8(72), 26-28.

32. Zang H., Zhang K., Ding X., Bai S., Hernández J. M., Yao B. (2011). Effects of different dietary vitamin combinations on the egg quality and vitamin deposition in the whole egg of laying hens. *Braz. J. Poult. Sci.* 13 (3), 189-196. <https://doi.org/10.1590/S1516-635X2011000300005>.

33. Lima H.J.D. & Souza L.A.Z. (2018). Vitamin A in the diet of laying hens: enrichment of table eggs to prevent nutritional deficiencies in humans. *World's Poultry Science Journal*, 74 (4), 619 – 626.

34. Raxmonov U.A., Norboev Q.N. (2019). Etiopathogenesis and prevention of hypovitaminosis of chicken. *An International Multidisciplinary Research Journal*, 9 (1), 95-100. DOI : 10.5958/2249-7137.2019.00012.0

35. Turgut L., Hayirli A., Çelebi Ş., Akif Yoruk M., Gul M., Karaoglu M., Macit M. (2006). The effects of vitamin D supplementation to peak-producing hens fed diets differing in fat source and level on laying

performance, metabolic profile, and egg quality. August, *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 19 (8). 1179-1189. doi: 10.5713/ajas.2006.1179.

36. Jefferson R. (2005). Production and growth-related disorders and other metabolic diseases of poultry – A review. *The Veterinary Journal*, June 169 (3), 350-69. doi:10.1016/j.tvjl.2004.04.015

37. Panda Arun K. & Cherian Gita (2014). Role of Vitamin E in Counteracting Oxidative Stress in Poultry. *J. Poult. Sci.*, 51: 109-117. doi:10.2141/jpsa.0130134

38. Rakonjac S., Bogosavljević-Bošković S., Pavlovski Z., Škrbić Z., Dosković V., Petrović M.D. & V. Petričević (2014). Laying hen rearing systems: a review of major production results and egg quality traits. *Worlds Poultry Science Journal*. 70 (1), 93. doi.org/10.1017/S0043933914000087

39. Лівощенко Є. М., Камбур М. Д., Лівощенко Л. П. (2014). Анатомічні і гематологічні особливості змін при сечокиислому діатезі у молодняка курей. *Вісник Сумського національного аграрного університету*, серія «Ветеринарна медицина», 6 (35), 42-47.

40. Трач В.В, Данчук В.В. (2018). Вплив хімічної обробки інкубаційних яєць на вміст вітамінів А і Е у печінці перепела. *Аграрна наука та освіта в умовах євроінтеграції: зб. наук. праць за матеріалами міжнар. наук.-практ. конф. (м. Кам'янець-Подільський, 20–22 бер. 2018 р)*. Кам'янець-Подільський; 428–430.

41. Hamilton R.M. (1982) Methods and factors that affect the measurement of egg shell quality. *Poultry Science*, 61, 2022–2039. doi:10.3382/ps.0612022

42. Li X, Zhang D, Bryden WL (2017) Calcium and phosphorus nutrition of poultry: are modern diets formulated in excess? *Animal Production Science*, 57, 2304–2310. doi:10.1071/AN17389

43. Rao K.S, Roland D.A (1990). In vivo limestone solubilization in commercial Leghorns: role of dietary calcium level, limestone particle size, in vitro limestone solubility rate, and the calcium status of the hen. *Poultry Science*, 69, 2170–2176. doi:10.3382/ps.0692170

44. Zhang B., Coon C.N. (1997) The relationship of calcium intake, source, size, solubility in vitro and in vivo, and gizzard limestone retention in laying hens. *Poultry Science*, 76, 1702–1706. doi:10.1093/ps/76.12.1702

45. Bouvarel I., Nys Y., Lescoat P. (2011) Hen nutrition for sustained egg quality. In 'Improving the safety and quality of eggs and egg products. *Egg chemistry, production and consumption*. (Eds Y Nys, M. Bain, F Van

Immerseel), 1, 261–299. (*Woodhead Publishing: Cambridge, UK*). DOI: <https://doi.org/10.1017/S004393391800065X>

46. Wu Y.B., Ravindran V., Thomas D.G., Birtles M.J., Hendriks W.H. (2004). Influence of method of whole wheat inclusion and xylanase supplementation on the performance, apparent metabolisable energy, digestive tract measurements and gut morphology of broilers. *British Poultry Science*, 45, 385–394. doi:10.1080/00071660410001730888

47. Yan F., Murugesan G., Cheng H. (2019). Effects of probiotic supplementation on performance traits, bone mineralization, cecal microbial composition, cytokines and corticosterone in laying hens. *Animal*, 13, 33–41. doi:10.1017/S175173111800109X

48. Guo X. Y., Kim I. H. (2012). Impacts of Limestone Multi-particle Size on Production Performance, Egg Shell Quality, and Egg Quality in Laying Hens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 25, (6), 839. doi.org/10.5713/ajas.2011.11468

Information about the authors:
Shcherbatyi Andrii Romanovych,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Animal Internal Diseases
and Clinical Diagnostics
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Slivinska Lyubov Grygorivna,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Department of Animal Internal Diseases
and Clinical Diagnostics
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

SANITARY AND HYGIENIC SUBSTANTIATION OF THE USE OF IMMUNOSTIMULANTS FOR DIFFERENT METHODS OF PIGS KEEPING

Krempa N. Yu., Kozenko O. V., Chorny M. V.

INTRODUCTION

Uninterrupted, cost-effective production of a safe and high-quality product is possible only with compliance with a set of requirements for veterinary prevention and prophylactics in matters of feeding and care, which will contribute to maintaining the health, productivity of animals and their reproductive ability.

The implementation of the concept of guaranteeing the safety of livestock products at all stages of production can be attributed to extremely important principles and approaches implemented in the EU countries and in our country.

The fundamental basis of the system of supervision and control over product safety, which is implemented in practice, is HACCP. It covers all chain stages «from farm-to-table» and, in particular, to the production of the so-called primary product at the farm level.

Ultra-intensive (industrial) technologies, in particular in pig farming, do not always take into account the basic biological needs of the animal organism. Everything natural that was taken from animals by industrial technologies, specialists were forced to add artificially. But such hygienic approaches could not reduce the increased sensitivity of the animal organism to diseases^{1, 2, 3}.

¹ Коженко О. В. «Добробут тварин» у програмі навчання студентів та спеціалістів ветеринарної медицини, біотехнологів. Добробут продуктивних тварин у контексті гармонізації законодавства України та Європейського Союзу. (Біла Церква, 27 листопада 2015 р.). Б. Церква, 2015. С. 47-51.

² Лясота В. П., Малина В. В, Гришко В. А. та ін. Добробут свиней (якість і безпека продукції) : навчальний посібник для підготовки фахівців ОР «Бакалавр» ветеринарного та біолого-технологічного факультетів денної та заочної форм навчання. Біла Церква, 2018. 40.с.

³ Чорний М. В., Ткачук О. Д., Жилина В. М., Щепетільников Ю. О. Гігієно-технологічне забезпечення на фермах – основа профілактики хвороб і високої

A decrease in environmental safety, insufficient and imperfect monitoring of territories have a negative influence on the production of livestock products.

Therefore, it is advisable to review the used technologies^{4,5}. Scientists and practitioners are searching for alternative technologies and methods for eliminating critical situations in the technological process. Considerable attention is given to the selection of more stress-resistant animals, strengthening of hygienic and veterinary-sanitary requirements for keeping and growing pigs, and meat production. The requirements for elimination or minimization of the imbalance between the conditions of keeping and the adaptive capabilities of the animal organism, therefore, taking into account their biological needs, are being updated. Neglect of this factor leads to a decrease in the functional capabilities of the organism and the development of pathology⁶.

It should be noted that the search for effective systems of preventive and prophylactic guidance, sanitary and hygienic control over the state of health of animals, and hence ensuring sustainable health and the appropriate level of productive and reproductive properties of sows, as well as the healthy and viable young got from them, is actual in modern pig farming.

1. Characteristics of modern technologies and pig welfare

The maximum manifestation of genetically determined productivity, satisfactory state of health and high quality of the got livestock products are found under relevant conditions of retention and feeding, when all physiological and ethological needs of animals are taken into account and implemented. Therefore, the decisive factor in the production of high-quality safe products, in addition to the selection of the breed, is the choice of animal breeding technology, high-quality feed and balanced rations,

продуктивності тварин. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016. Т. 18, № 4(72). С. 86 – 91.

⁴ Баско С. О. Резистентність і продуктивність свиней за дії абіотичних факторів. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. ветеринарних наук : 16.00.06. Львів, 2016. 22 с.

⁵ Блайда І. М. Використання пробіотичної кормової добавки «Пропіг» у годівлі свиноматок, ремонтного та відгодівельного молодняка свиней. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата сільськогосподарських наук : 23.00.02. Львів, 2018. 24 с.

⁶ Демчук М. В., Чорний М. В. Гігієна тварин та концептуальні принципи профілактики хвороб. Збірник наукових праць ВНАУ, 2011. № 8(48). С. 109–114.

and mandatory compliance with sanitary and hygienic requirements for retention.

Today, pig farming is one of the most profitable and promising branches of animal husbandry, the priority of which is the year-round conveyor-flow production of pork and the use of the principle "everything is busy – everything is empty", which ensures a continuous output of products.

For this purpose, industrial (ultra-intensive), intensive, extensive and intensively-integrated technologies of keeping are used in compliance with ecological, traditional animal welfare requirements. Among the retention systems, the loom (walking, with the use of camps, pastures, or no-walking) and without loom (in large sections or in individual houses) are used. As for the method of keeping, they use: individual, group machines, fixing machines (for keeping sows, boars), tethered keeping of sows in sections, large fattening sections or platforms. As for the methods of keeping, the following are used: litter-free, on a continuous, partially slotted or fully slotted floor, with heating and with the use of bedding (straw, sand, sawdust), peat floors.

However, using the above-mentioned technologies, systems, methods and methods of pig breeding actually do not take into account the ethological, physiological and psychological needs (features) of animals⁷. In such conditions, the physiological and nervous load on their organism increases significantly, it gradually exhausts its resources, there is a threat of a decrease in the level of natural resistance and productivity, and accordingly, the life span of highly productive animals is shortened.

Technological solutions of individual variants of industrial pig breeding provide for three ways of keeping piglets: one-phase, two-phase and three-phase. One-phase involves keeping piglets in one room from birth until reaching technological meat conditions. The advantages of this method are the complete absence of movements, regroupings, fewer fights and morbidity among the young. The two-phase method is characterized by the fact that piglets, after the end of the suckling period, are left in the piggery until they reach the age of 3-3,5 months, and then they are transferred to the fattening room, where they stay until they reach a live weight of 100-120 kg⁸. For three-phase keeping, piglets are kept in a sow

⁷ Волощук В., Ремізова Ю. Етологічні особливості свиней при різних технологічних режимах утримання. Тваринництво України, 2015. № 5. С. 18–20.

⁸ Лихач В. Технологічні особливості вирощування поросят. Тваринництво України, 2015. № 6. С. 11–13.

house until weaning. Then they are transferred to the rearing shop where they stay for 90-120 days or until they reach a live weight of 35-40 kg. Next, the animals are moved to feedlots, where they stay until they reach the required marketable weight of 100-120 kg. With this system of rearing and fattening, young animals are repeatedly exposed to the harmful action of stress factors associated with movement and regrouping. A change in the premises, microclimate, regime and type of feeding leads to a decrease in the productivity of animals, the energy of growth of young animals slows down, the probability of the spread of infectious diseases and the consumption of feed per unit of growth increase. As practice shows the advanced farms, the use of one- and two-phase keeping makes it possible to significantly increase the productivity of young animals, to reduce feed costs and the departure of young animals in all age periods, and save up to 20-26 % of feed, to reduce the cost of income, compared to a three-phase system of keeping.

The term "optimal housing conditions" should be understood as conditions that contribute to strengthening the health and increasing the productivity of animals⁹. This is possible only if the sanitary and hygienic norms and requirements for raising pigs are followed, starting with the construction (reconstruction) of the premises, ending with providing them with optimal microclimate parameter.

In modern conditions of industrial animal husbandry, the organism of pigs is constantly exposed to natural-climatic, technological, operational, fodder, veterinary-prophylactic and other stresses, which negatively affect the functional state of animals. Therefore, when choosing a technology, method, system and method of keeping animals, it is necessary to take into account the issue of animal welfare¹⁰. Guided by the EU Directive "On minimum standards for the protection of pigs", such options for raising pigs should be chosen, which would be as close as possible to natural ones and ensure the animals' realization of five freedoms: freedom from hunger and thirst – constant (free) access to water and feed, that ensure the health and activity of animals; freedom from discomfort – ensuring of appropriate environmental conditions that meet the needs of the organism; freedom from pain, injuries, diseases – ensuring their prevention or treatment; freedom from fear, stress and

⁹ Бондарська О. Світовий ринок свинини: тенденції та перспективи. Прибуткове свиноварство, 2015. № 3(27). С. 32 – 33.

¹⁰ Волошук В., Фидря М. Етологічні особливості поросят у критичний період відлучення. Тваринництво України, 2015. № 8. С. 16 – 18.

suffering – ensuring of conditions that prevent the psychological stability of animals; freedom to realize natural behavior – ensuring of sufficient space, appropriate conditions and means for realization of physiological needs.

The decision of the European Union 2008/120/EG dated December 18, 2008 defines the minimum criteria for the protection of pigs at all stages of keeping for different age categories of animals (piglets before weaning, sows and boars, young animals in fattening). This document provides for group housing of animals, with the exception of boars, as well as sows at the time of farrowing and lactation. It is forbidden to wean piglets earlier than at 28 days of age. Such conditions for keeping sows foresee a ban on restricting their movement (machines, harnesses) and recommend creating rooms for farrowing in order to ensure the realization of the ethological and welfare needs of these animals^{11, 12}.

Providing comfortable conditions for keeping animals is one of the main components of profitable pig breeding technologies. The better the conditions for keeping and operating animals, the less energy animals will spend on overcoming adverse environmental factors (low or high air temperature, lack of ventilation), the more energy will be used for growth and development and growth of live weight gains, correspondingly, feed costs will decrease¹³.

The best technological option for growing pigs should be the one that will make it possible to create conditions as close as possible to natural ones, reduce the number of technological operations and the negative action of stress. Such requirements are best met by intensively integrated technology with ecological, traditional approaches and welfare requirements¹⁴.

¹¹ Богачик О. Г., Козенко О. В., Двилюк І. В., Магрело Н. В., Сус Г. В., Вороняк В. В. Основні аспекти законодавства Європейського Союзу щодо добробуту продуктивних тварин. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2015. Т. 17. № 1(61). Ч. 2. С. 205 – 212.

¹² Волощук В., Фидря М. Етологічні особливості поросят у критичний період відлучення. Тваринництво України, 2015. № 8. С. 16 – 18.

¹³ Волощук В., Коваль Ю. Відгодівельна здатність свиней залежно від технології утримання. Тваринництво України, 2014. № 10. С. 6 – 9.

¹⁴ Решетник А. О., Смоляк В. В., Лайтер-Москалюк С. В. Стан добробуту свиней у промисловому свинарстві. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016, Т. 18, № 4(72). С. 66 – 71.

2. Economic and biological characteristics of pigs

Pigs favorably differ from other agricultural animals in a number of biological and economic features, the most characteristic of which are the early period of sexual and reproductive maturation, a short gestation period, multiple fertility, a high level of milk production, fast growth rates, precocity, relatively low feed costs per unit of income, high adaptive properties, slaughter yield, excellent nutritional and taste qualities of meat.

Pigs are omnivorous animals and, having a high level of digestion and utilization of energy and nutrients of feed, are an effective conveyor of feed to meat. The organism of pigs assimilates a third of the entire mass of feed, while, for example, a chicken assimilates only one fifth. Therefore, to get a unit of growth, a pig needs less feed than any other farm animal. When fattening from 40 kg to 90-105 kg, using only 1,5 kg of feed, you can get 1 kg of income from a meat pig. In 180-190 days, with an average daily income of 700-800 g, animals can reach a live weight of more than 100 kg.

Pork is characterized by a high slaughter yield and the content of edible parts in the carcass, it is a complete food product. In the system of food products for the population, meat and lard have a special place. The nutritional value of pork is determined by its content of complete proteins and essential amino acids that are easily absorbed, fats, carbohydrates, macro- and microelements, and high energy value. In medium-fed animals, the nutritional value of 1 kg of pork is 12,770 kJ, while beef has 6,280 kJ. The digestibility of pork meat is 95 %, lard is 98 %. Depending on fattening, the slaughter yield of pigs is 85 %. Pork lard is rich in essential polyunsaturated fatty acids, vitamins of groups A and E and belongs to dietary products. Pork can be preserved well, it is most suitable for the production of sausages and smoked meats. In addition, bristles and skin are got from pigs – raw materials for light industry.

Sows reach sexual maturity at the age of 9-10 months, and at 13-14 months they get their first litter. Under favorable conditions of keeping, exploitation and full feeding, up to 14 piglets weighing 1300 g can be got from one farrowing sow. The gestation period is 112–116 days. With a balanced organization of production and early weaning of piglets at the age of 26-35 days, each sow receives 2,2-2,3 farrowings per year¹⁵.

¹⁵ Лихач В. Відтворні якості свиноматок залежно від конструктивних особливостей станкового обладнання. Тваринництво України, 2015. № 8. С. 32–35.

Pigs are herd animals, a fattening piglet without peers will grow poorly, because, firstly, loneliness is depressing in itself, and secondly, the presence of competitors encourages more active feed consumption. In group housing, when piglets are selected according to age, live weight, sex, physiological state, taking into account the purpose of rearing, they will grow faster, and feed costs will be lower.

3. The influence of sanitary and hygienic conditions of keeping on the organism of pigs

In the complex of zoohygienic factors of production conditions of a pig farm, a complex of environmental factors constantly acts on the organism of animals, the most powerful of which is the influence of the microclimate. It is determined by the combination of physical and chemical properties of the air environment and is characterized by such indicators as: temperature, humidity, speed of air movement, its gas composition, amount of dust and microorganisms.

As noted by M.V. Chorny and other researchers, non-observance of optimal microclimate parameters can contribute to the spread of diseases, reduction of natural resistance and productivity of animals. In turn, compliance with optimal parameters contributes to the normal course of all physiological processes of the animal's organism, supports its homeostasis, promotes the strengthening of adaptive capabilities, prevents the occurrence of climatic stress, extends the life of animals and ensures maximum productivity from them. This is directly related to the preservation of animal health, their productivity and profitability of the industry.

The leading place in the formation of strong immune protection and the growth of the productive capacity of the animal organism belongs to hygiene. After all, providing optimal parameters of the microclimate, observing the appropriate sanitary and hygienic level contribute to increasing the productivity of sows by 18-20 % and reducing the morbidity and mortality of piglets by 25-30 %.

The organism of productive animals, especially young animals, is extremely sensitive to fluctuations in microclimate parameters and reacts to this with changes in both the humoral and immune systems and the level of productivity.

Among all microclimatic factors that have an influence on the efficiency of keeping and fattening pigs, one of the leading places belongs to the temperature and humidity regime, the maintenance of which contributes to better growth, reduction of animal morbidity, reduction of

feed costs per unit of income and improvement of the economic efficiency of production of animal husbandry products.

The stability of their body temperature is ensured (carried out), mainly, by the thermoregulation system, for which the animal's organism its own energy is spent. At optimal air temperature, these costs are minimal. Changes in temperature indicators in the downward direction lead to a doubling or even tripling of energy costs. An increase in air temperature above the norm, in addition to a decrease in appetite, leads to a deterioration of the reproductive capabilities of sows, the survival of piglets in the nest. Because thermoregulation in newborn piglets is very poorly developed and begins to work only at the end of the first week of life, the provision of local heating is a very important condition for their preservation and growth. The comfort zone for pigs is considered to be a temperature of 14-22 °C¹⁶.

Although air humidity is determined by a wide range of indicators, in particular absolute, maximum and relative humidity, relative humidity is the most widely used to characterize the humidity of livestock premises – the level of air saturation with water vapor, which depends on its temperature: these two factors are inseparable and have an influence on the exchange substances and thermoregulation of the animal body. Pigs are extremely sensitive to changes in air humidity, which for young animals should be 60-70 %, and for adult pigs – no higher than 85 %. When the relative humidity drops below 50 %, dry air causes drying of the mucous membranes of the eyes and respiratory tract, reduces appetite and feed digestibility. Humid air, in addition to a negative influence on equipment, contributes to a high level of heat consumption, a decrease in productivity and an increase in animal morbidity. In order to effectively struggle with excessive humidity in livestock premises, in addition to providing a ventilation system, it is necessary to ensure that the premises are cleaned in a timely manner from manure and slurry.

In addition to air temperature and humidity, the speed of air movement is an important factor in ensuring the microclimate, which largely influences on the heat transfer of the animal's body. The speed of air movement depends on the ventilation system, in particular, the direction of air flows, the volume and temperature of the supply air. The optimal indicator for pigs of different age categories is the speed of air movement from 0,1 m/s to 0,6 m/s. When the speed of air movement increases,

¹⁶ Расмуссен К. Система опалення в свинарниках – вирішальний фактор оптимального мікроклімату. Прибуткове свинарство, 2015. № 4(28). С. 110 – 111.

conditions arise for hypothermia of the organism, and when it slows down, air stagnation zones (aerostasis) occur, which leads to the accumulation of harmful gases at the place of their formation and poisoning of animals.

As a result of the vital activity of pigs, a large number of harmful gases are formed, including carbon dioxide, hydrogen sulfide, and ammonia. The main part of CO₂, which is in the livestock premises, is released by animals during breathing, the rest is formed during the decomposition of feces, urine and feed residues. The source of hydrogen sulfide in livestock premises is the decay of sulfur-containing organic substances. However, the most harmful for animals is ammonia, which is usually formed as a result of decomposition and decay of organic substances, urine, with insufficient work of the sewage and ventilation system. The maximum permissible concentration of this gas for adult animals is up to 20-25 mg/m³, for young animals – up to 15 mg/m³. A significant accumulation of ammonia has a negative influence on animals: they become aggressive, metabolism is disturbed.

Solar radiation is a biologically active and constantly acting factor that is of great importance in the formation of a whole range of functions of the animal organism. The biological action of radiant energy is related to the length of its waves: the shorter the waves, the more frequent their oscillations, the more energy, and the stronger the organism's reaction to their action. Thus, the action of infrared radiation mainly shows a thermal effect, during which the temperature of tissues increases, metabolic processes and phagocytosis increase. Light or visible rays have a weak thermal action and influence the visual analyzer and skin, control conditional and unconditional reflex reactions, seasonal periodicity of the sexual function of animals. Both light and ultraviolet rays significantly influence the growth and development of eggs cells, desire, duration of the mating period and pregnancy. Ultraviolet rays accelerate metabolic processes, strengthen homeostasis, immunogenesis, and the organism's natural resistance.

The hygienic value of dust lies in its direct and indirect action. Direct action is caused by exposure to the skin, eyes and respiratory tract. Contamination of the skin with dust, together with sweat, secretions of sebaceous glands, remnants of exfoliated epithelium, creates a nutrient medium for the reproduction of microorganisms and skin parasites. As a result, this leads to irritation and the development of inflammatory processes on the skin, thermoregulation and its excretory functions are disturbed. Long-term exposure to dust on the organs of vision can cause conjunctivitis, but the main harmful action of dust is the influence on the

respiratory tract, which depends on the depth of penetration of dust particles.

Together with dust particles, the air of livestock premises can contain a large number of both pathogenic and opportunistic various microorganisms. They are attached to dust particles or included in small droplets of water vapor suspended in the air, retained, carried by air currents and deposited. The source of dust infection is sick animals that infect the environment with their own secretions. Droplet infection is the result of sick animals spraying infected saliva, nasal mucus, and exudate in the air. The presence of microorganisms in the air largely depends on compliance with hygienic requirements and the implementation of sanitary rules: proper operation of sewage and ventilation systems, operation of premises, compliance with the technology regime, in particular, disinfection measures. The causative agents of many diseases are usually spread by air currents, therefore, in addition to carefully observing the internal regime of the livestock enterprise, effective measures to reduce their concentration will be the creation of protective strips of green vegetation on the territory of the farm.

4. Hygienic aspects of feeding and watering of pigs

In order to realize the genetic potential of highly productive animals, it is necessary to organize balanced complete feeding using rations that, in terms of nutrition and biological value, would meet the physiological needs of animals in energy, protein, amino acids, minerals and vitamins. Complete feeding of agricultural animals with good-quality feed is the basis for the manifestation of high genetically determined productivity and effective transformation of feed nutrients into products¹⁷.

The mandatory basis for the effective use of feed means is a sufficient level and completeness of the rations of pigs under optimal zoohygienic conditions of keeping.

Pigs are omnivorous animals, which ensures their ability to adapt to different types of feeding: from concentrated to voluminous, from plant to animal. The efficiency of assimilation of nutrients and energy largely depends on the age, live weight, physiological state and type of feeding of pigs.

Pigs are particularly demanding regarding the content and quality of protein in the ration: one feed unit should contain 100-110 g of digestible

¹⁷ Фазова годівля свиней упродовж дорощування та відгодівлі. Прибуткове свинарство, 2015. № 5(29). С. 52 – 54.

protein, and for weaned piglets 110-120 g. Pigs' need for protein largely depends on its composition, especially on the content of essential amino acids. Protein nutrition provides the animal's organism with such amino acids as lysine, methionine, tryptophan, and threonine. Pigs' need for lysine ranges from 4,2 to 5,0 %, methionine from – 2,8 to 3,2 %, tryptophan – from 0,7 to 1,2 % (relative to the total protein content in the ration). Protein is a kind of building material that replaces used cells and synthesizes new cells and biologically active substances.

The animal's organism's need for energy is met mainly through the oxidation of fats and the breakdown of carbohydrates. In general, in the world, the most popular source of energy in pig feed is corn grain, wheat, barley and oats are among the other most commonly used grains.

Carbohydrates, as the main part of feed nutrients, include sugars, starch, glycogen, cellulose, and organic acids. In the organism of animals, feed carbohydrates are broken down into glucose and used to form animal starch (glycogen), fat needed to maintain normal organism temperature. Feeding of feed rich in carbohydrates contributes to obesity in pigs. Carbohydrate consumption by pigs is to some extent manifested by the need for fiber, which is chemically close to carbohydrates, but is difficult for pigs to digest and makes up 5-6 % of the total feed for young animals and 8-10% for adult animals. With a high content of fiber in the ration of pigs, the digestibility of all feeds is getting worse and the efficiency of using their nutrients is decreasing¹⁸.

Mineral substances are part of bones, cells, tissues, fluids and participate in metabolic processes. Mineral substances must be present in the organism of pigs in appropriate quantities and ratios. The lack of minerals in the diet leads to slow growth of animals, indigestion, and rickets. It is desirable to control rations for pigs by their content of phosphorus, calcium, iron, copper, cobalt, zinc, manganese and iodine.

In addition to the main nutrients of the ration, the functional state of the organism is influenced by those that are commonly called life factors, or vitamins. The animal's need for vitamins is determined by the level of productivity, physiological state, and detention conditions.

With the transition of the pig breeding industry to an intensive industrial basis, the pig feeding system has changed radically. In the conditions of modern pig farms, they are fed with dry concentrated fodder, in particular, cereals, legumes, cake, bran and grain production waste.

¹⁸ Титаренко О. Годуйте своїх свиноматок відповідно до їхніх виробничих потреб. Тваринництво та ветеринарія, 2019. № 6. С. 44 – 46.

Barley, corn and oats are most often used in pig feeding. These feeds have high nutritional value, have good taste, high digestibility and assimilation. They contain 40-70 % starch, 10-12 % protein, but they are poor in minerals, especially calcium. Complete ration compound feed, enriched with vitamin and mineral additives, provides a high level of nutrition and intensive growth of animals with low feed costs per unit of live weight gain. When using dry concentrated feeds, the availability of high-quality water and free access to it is a prerequisite.

Feeding of pigs is carried out according to established norms according to live weight, age, sex, production purpose, physiological state.

The efficiency of feed use, fattening and the health status of animals largely depend on the frequency, place and time of feeding and drinking, the density of animals in the machine, the size of feed groups and the feeding front. Feeders must be convenient, accessible, be maintained in proper sanitary condition.

Together with the increasing pace of production intensification, the problem of raising healthy animals and getting high-quality, safe products from them is also increasing. Very often, in order to stimulate growth, animals are fed with antibiotics for therapeutic or prophylactic purposes¹⁹. According to the results of research by a group of scientists, including the former head on sanitary supervision of the quality of food products and medicines of the US Food and Drug Administration (FDA), the abuse of antibiotics in animal husbandry is becoming a catalyst for a health crisis. In particular, this has already led to the emergence of antibiotic-resistant microorganisms that cause significant damage both in the field of veterinary and humane medicine²⁰.

Considerable attention should also be paid to watering animals, because water takes part in all biochemical reactions that occur in the organism. Only by full supply of animals with water can create optimal conditions for the implementation of physiological processes in the organism, to maintain the genetic productivity and health of animals. The hygienic value of water is determined by its quality. Water for animals must be impeccable in terms of sanitation. Its quality is determined by organoleptic properties, chemical composition, and the presence or absence of pathogens of infectious and invasive diseases in it. According

¹⁹ Штейнер Т. Антибиотики, пробиотики или пребиотики? Свинарство України, 2012. № 1(08). С. 22 – 25.

²⁰ Блах Т. ЕС: Защита животных – залог безопасности и качества мяса. Тваринництво України. 2016. № 3. С. 21 – 23.

to organoleptic indicators, chemical composition and biological properties, water must meet the requirements of the standard. The chemical properties of water are mainly determined by its chemical composition. Natural water always contains various mineral elements. When carrying out a sanitary evaluation of water, special attention should be paid to the presence of nitrogen-containing compounds of organic origin: their increased content may indicate water pollution or its inappropriate preparation for drinking. At the same time, it should be taken into account that these substances can be of mineral origin. For the possibility of water consumption, their content in natural waters should not exceed the MPC. Therefore, when determining water pollution, the presence of nitrogen-containing substances should be associated with many physical, chemical, and biological indicators²¹. The amount of consumed water is also an important factor. This is influenced by climatic and microclimatic factors and the type and amount of feed. If we take as a basis the ratio of feed dry mass consumption by animals to the need for water, then it can be stated that pigs need the most water (7-8 l/kg of feed). Animal health and productivity depend to a great extent on the way of feeding. In general, animals should be provided with drinking water in sufficient quantity and have free access to it. Animals which are watered enough at the same level of feeding grow better. This is explained by the fact that there is a clear relationship between the amount of drunk water and the amount of consumed feed, which is directly adjusted by the microclimatic conditions of keeping.

Highly productive animals and young animals are especially sensitive to uninterrupted water supply. It has been proven that even with minor violations in the supply of water to the organism, productivity is sharply reduced, the growth and development of a young organism slows down, which needs twice as much water per 1 kg of live weight as an adult. Water consumption depends on the species, age, productivity and use of animals, as well as on the type of feeding, physical condition of the feed, meteorological conditions, and water quality.

The quality of water intended for watering animals (transparency, color, absence of smell, taste, absence of pathogenic bacteria) should not deviate from the norms generally accepted for water intended for humans. The temperature of water for watering adult animals should not be lower than the temperature of the room where they are kept. For adult animals,

²¹ Свтушенко М. Ю., Дудник С. В. Водна токсикологія: Підручник. Херсон: ОЛДІ-ПЛЮС, 2016. – 564 с.

it is 8-14 °C. It is recommended to feed suckling piglets with boiled water with a temperature of 25-30 °C. They should be gradually accustomed to colder water, so that after a few weeks they can drink water with a temperature of 15 °C. Animals that are watered with cold water spend a lot of energy to heat it up to their body temperature. The level of water consumption by animals is strongly influenced by the ambient temperature. Non-observance of the physiological principles of drinking is often the cause of serious diseases.

5. Production stresses and their influence on the animal organism

Modern technologies for keeping and operating pigs in industrial complexes involve keeping animals in conditions that are radically different from the natural environment of these animals and usually do not take into account their ethological and welfare requirements. Overcrowding in a closed space, especially in the absence of bedding, too high or low air temperature, constant noise, lack of exercise, monotonous, mostly unbalanced ration, make it impossible to realize natural instincts, and this significantly increases physiological and nervous stress. In addition to environmental factors, the organism is affected by a large number of planned zootechnical and veterinary measures, due to which a special state of adaptation – stress – develops in the organism of animals.

From the point of view of physiology, stress is a state of tension or a natural reaction to an irritant or a collection of stimuli that mobilizes the organism's protective and adaptive mechanisms. The main signs indicating the development of stress in farm animals are atypical behavior and a decrease in productivity. Normally, a healthy animal successfully overcomes stress and adapts to new living conditions. But from the middle of the last century, specialists began to notice that more and more pigs react inadequately to stress. Early weaning of piglets from sows, formation of technological groups for rearing and fattening, transportation of animals are extreme stimuli that exceed the level of protective and adaptive reactions of the organism, as a result of which a stressful state occurs, which is accompanied by growth retardation, an increase in the level of morbidity and mortality of young animals, and a decrease in reproductive capacity sows. The meat of animals that were under severe emotional stress is of low quality, in particular: PSE-meat (pale, soft, watery) and DFD-meat (dark, dense, dry).

Due to the effects of stress, sows lose their ability to mate or give birth to offspring with a low level of viability. Cases of the pathology of metritis-mastitis-agalactia (MMA), which is based on a disorder of the

function of the pituitary gland, thyroid gland and ovaries of the sow, have become more frequent. In boars, the quality of sperm decreases. Pig stress syndrome (p.s.s.) develops in animals of precocious breed, and cardiac weakness and myodystrophy syndrome, including white muscle disease, in animals of precocious breeds. The action of stress factors has a negative effect on the resistance of the animal's organism, they often get sick with internal non-contagious diseases, the digestive system is especially affected (gastritis, enteritis, colitis, ulcer syndrome). Farmers suffer significant losses during the weaning period of piglets, at this time their gastrointestinal tract is adapted to digest liquid food – milk, the enzymatic system is not yet sufficiently developed, and modern pig breeding technologies involve the use of only dry fodder, which often leads to food stress. Animals that are under the influence of constant stress are more susceptible to infections, and even a banal change of feed can cause an acute reaction in them. Behavioral changes appear in some pigs: the animals assume the posture of a sitting dog, a tendency to cannibalism appears, and cases of pig death occur.

Stresses in pig farming are divided into 4 main groups:

1. Climatic:

- deviation from the optimal air temperature;
- deviation from optimal air humidity;
- violations in the ventilation system and an increase in the level of dust;
- violation of the light regime;
- increased noise level.

2. Fodder:

- mycotoxicosis and diseases caused by xenobiotics;
- oxidized fats and trans fats;
- imbalance of amino acid metabolism;
- imbalance in the ratio of various vitamins and minerals in feed and the animal's organism;
- low quality of drinking water.

3. Technological and social:

- conditions of transportation;
- weaning;
- formation of technological groups;
- dominant form of relations in the group;

4. Internal stresses:

- non-infectious diseases;
- viral diseases;

- vaccination;
- intestinal dysbacteriosis.

Many scientists are working on the issue of the negative action of stress in modern animal husbandry, who convincingly prove that this problem can be solved in various ways: breeding, technological, and pharmacological^{22,23}. However, the best way to solve this problem in such a way that would not harm the health of animals and provide the consumer with high-quality and safe products.

6. General veterinary prevention in modern technologies of pig breeding

In animal husbandry, industrial technologies work effectively as long as the animals remain healthy. Very often, entrepreneurs without scientifically based analysis use antibiotics and various medicines either as preventive measures or as growth stimulants, as if to maintain the health of animals²⁴. However, the prevention of the disease involves the prophylactic of an imbalance between the animal's organism and the environment in which it is located. For this purpose, research is being conducted and measures are being developed that would allow activating and maintaining the organism's defenses, ensuring a high level of animal health. In addition to breeding means, active work is being done to find new methods of correcting pig breeding technologies.

Currently, the issue of the welfare of productive animals is extremely relevant, the maintenance and exploitation of which in conditions that do not ensure a good life negatively affects their physical and mental health. Using intensive technologies in animal husbandry, entrepreneurs usually do not take into account the issues of ethology and welfare, as a result of which animals suffer, the level of their productive capabilities decreases, and the quality of products deteriorates. Therefore, as early as 2002, the international charitable organization Compassion in World Farming,

²² Бурлака В. А. Біологія продуктивності сільськогосподарських тварин: підручник. ЖДАУ ім. І Франка, 2012. 191с.

²³ Решетніченко О. П. Швидкість розвитку та особливості перебігу обмінних процесів у організмі молодняку свиней за використання в годівлі Анальцимосорбента. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016. Т. 18. № 4(72). С. 72 – 77.

²⁴ Блайда І. М. Використання пробіотичної кормової добавки «Пропіг» у годівлі свиноматок, ремонтного та відгодівельного молодняку свиней. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата сільськогосподарських наук : 23.00.02. Львів, 2018. 24 с.

realizing the relevance and complexity of the problem, began cooperation with Ukrainian scientists and agricultural higher education institutions in order to highlight this problem and prevent it. In December 2014, the Ministry of Agrarian Policy and Food of Ukraine held a round table on the topic "The welfare of productive animals in the context of the association agreement between Ukraine and the EU and beyond", the purpose of which there was a contribution to improving the situation with modern animal husbandry, including pig farming.

According to M.V. Demchuk and other leading hygienists, ensuring the stability of the health of highly productive animals that are intensively exploited is possible only if the requirements of the general veterinary prevention plan are met, and this requires a clear understanding of preventive measures: veterinary prevention, permanent prevention and preventive therapy, which are based on compliance with sanitary and hygienic and veterinary rules and animal welfare requirements during their cultivation and exploitation²⁵.

The production process of pig products requires constant monitoring in order to control its compliance with the technological plan, and this is possible only with ongoing prevention, in particular, control of compliance with the requirements of the technology thanks to the study of all its stages. This is compliance with the functioning of buildings and equipment; operation of machines and mechanisms; feed quality and feeding level; the possibility of providing animals with insolation and exercise; ensuring appropriate sanitary and hygienic parameters of the air environment (temperature, humidity, air movement, dust and microorganisms, harmful gases); regular farrowing, rearing of young animals and renewal of the breeding stock; veterinary and sanitary passporting certification and dispensation of the enterprise, licensing; implementation of GMP and HACCP quality and safety control systems for pig farming products.

Preventive medicine is based not only on the possibility and method of disease prevention, but, first of all, on the doctrine of the state of health of a specific animal, which can be characterized by a high level of adaptive

²⁵ Козенко О. В. «Добробут тварин» у програмі навчання студентів та спеціалістів ветеринарної медицини, біотехнологів. Добробут продуктивних тварин у контексті гармонізації законодавства України та Європейського Союзу. (Біла Церква, 27 листопада 2015 р.). Б. Церква, 2015. С. 47-51.

capabilities of the organism to the action of environmental factors, and this makes it possible to realize its genetically determined potential²⁶.

The action of the plan of general veterinary prevention (GVP) provides for the possibility of regular monitoring in order to search and analyze both the entire complex of factors of the environment in which animals are kept, as well as the selection of the most stressogenic factor and, if possible, its elimination or adjustment of the influence in order to minimize it. This preventive approach allows you to maintain the adaptive capacity of the animal organism throughout the entire technological cycle and increases the term of exploitation of these animals.

The stages of the general veterinary prevention plan include various prevention issues that must be searched, understood and implemented as they will be provided or already operate according to the production technology. It is best to develop this plan simultaneously with the beginning of planning, site selection, construction and exploitation of a particular enterprise (farm) or its reconstruction.

In the case of the need to implement a plan of general veterinary prevention at an already operating enterprise, if it is impossible to change the adopted technological decisions, it is necessary to develop and implement a plan of general veterinary prevention of retroactive action. So then the initial stage of the work will be the 3rd stage of the general veterinary prevention plan – preventive therapy. This will make it possible to clearly distinguish the stages of general veterinary prevention in a specific, already adopted and working technology, to determine risk points and control points for choosing an effective method of preventive and permanent preventive approach. It is necessary to establish the causes of the occurrence and development of disease in animals and, in accordance with the requirements, to introduce preventive measures.

According to the work developed by Professor Demchuk M.V. the scheme of the plan of general veterinary measures, especially in the event of production complications (morbidity, low growth rates, death), it is necessary to start work with animal hygiene certification of the farm: to study the conditions of keeping, the level and quality of feeding, rearing and exploitation of animals. In order to find out the depth of influence of these factors on the functional state and physiological capabilities of the animal organism, planned or forced dispensation is carried out. They carry

²⁶ Козій В. І., Соколюк М. В., Козій Н. В., Черняк С. В. Біоетичні основи превентивної ветеринарної медицини у молочному тваринництві. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016. Т. 18 № 4 (72). С. 27 – 31.

out clinical, laboratory, hematological searches of the state of animals health, search the state of reproductive and productive capabilities, the level of natural resistance of the animal organism. After analyzing the results of the conducted research, it is possible to make corrections or additions to the adopted production technology – actually preventive therapy.

7. The action of immunostimulating agents on the resistance, metabolism and clinical state of the animal organism

The need for food production is constantly growing, especially for pig farming, the priority of which is to grow precocious breeds of pigs. The intensification of the industry, namely the technology of keeping and feeding of pigs, does not always meet their physiological, ethological and welfare needs. Accordingly, the influence of combined action of such technological factors as high density of housing, formation of technological groups, inconsistency of microclimate parameters, unbalanced rations leads to a slowdown of adaptation processes and a decrease in the resistance of the animal organism.

Therefore, an alternative to overcoming the action of these factors is the use of immunostimulants, which have a multifactorial action: normalization of the immune status, maintenance of homeostasis at the proper level, change of metabolic and energy processes, which contributes to the activation of enzymes. A change in the activity of enzymes leads to a restructuring of the endocrine system: the level of formation of pituitary hormones increases, increasing the secretory function of the adrenal glands, thyroid gland, and pancreas. Maintaining the immune system at an appropriate level leads to the activation of metabolic processes and an increase in the organism's general resistance, which makes it impossible or significantly reduces the likelihood of many diseases, increases hematopoiesis, and stimulates productivity^{27,28}.

The research of many domestic and foreign scientists is aimed at stimulating the natural protective properties of the animal organism,

²⁷ Кремпа Н. Ю., Козенко О. В. Вплив технології утримання на морфологічні, біохімічні та імунологічні показники крові поросят в період відлучення Науково-практичний журнал ХДЗВА. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування, 2018. № 2. С. 87 – 92.

²⁸ Чорний М. В., Мачула О. С., Вороняк В. В., Лясота В. П., Решетніченко А. П. Продуктивність і резистентність молодняку свиней за дії імуностимуляторів. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2017, Т. 19. № 79. С. 83 – 86.

capable of reducing the negative influence of the technological process and strengthening the organism's immune functions. As can be seen from the review of the literature, researchers show considerable interest in the use of immunostimulants of various origins, which include not only pharmacological forms, but also biologically active feed additives, probiotics^{29,30}.

Immunostimulants are substances capable of stimulating the organism's non-specific resistance (NRO) and enhancing immunity (humoral and cellular immune reactions). The key feature of immunostimulants is their immunotropic activity, which, in appropriate therapeutic doses, can enhance or suppress (hyperstimulation) immune reactions. The ability of immunostimulating preparations to increase the general resistance of the organism, to accelerate regeneration processes became the basis for the search and development of new preparations, because the modern production of livestock products requires their wide application, because the state of resistance of the immune system is one of the main and sensitive links of many diseases of infectious and non-infectious genesis.

The immune system must ensure the stability and homeostasis of the organism, its protection from exo- and endogenous pathogens, but due to the action of various factors, it can adjust its functions. A decrease in the functional activity of the main components of the immune system causes a violation of the organism's protection against microorganisms and causes increased infectious vulnerability.

The appearance of an immune response is due to the need to recognize the so-called own and someone else's. For this, there is a reliable system of recognition and effector mechanisms that provide various types of immunity. Mechanisms of a nonspecific immune response are activated almost immediately after the appearance of a foreign agent in the organism, the antigenic composition of the pathogen is not important for the implementation of the response. The main factors of nonspecific immunity include complement: granulocytes (including basophils), monocytes, macrophages, NK lymphocytes, and mast cells. The immune response is carried out by B- and T-lymphocytes, in particular B-

²⁹ Білянцева В. В. Ефективність використання БВМД «Енервік» при вирощуванні свиней на м'ясо. Аграрна наука та харчові технології. Вінниця, 2016. № 3(94). С. 18 – 28.

³⁰ Tremetsberger L., Winckler C. Effectiveness of animal health and welfare planning in dairy herds : a review. *Animal Welfare*. 2015. Vol. 24. № 1. P. 55-67.

lymphocytes produce antibodies, T-lymphocytes act as auxiliary (T-helper), cytolytic (T-killer) and regulatory (T-suppressor) cells. They not only provide a normal immune response to infection and autoimmune disorders, immunoglobulin molecules located on the surface of B-lymphocytes play the role of receptors and are able to recognize a huge number of antigens. The cells of each clone of T- and B-lymphocytes have the same receptors for a certain antigen, during the activation of which lymphocytes begin to proliferate rapidly, releasing cytokines and playing the role of regulators of the immune response. It should be noted that antigen-specific and non-specific factors act in a close relationship, their contribution to the formation of the immune response is sometimes difficult to distinguish.

The need to use preparations with an immunotropic influence in animal husbandry arose due to insufficient formation of the immune defense system, especially in young animals, when the action of colostral immunity decreases and the number of technological stresses increases.

An important component in solving this problem is the use of various methods, means, preparations, feed additives capable of influencing immunobiological reactivity, which plays a decisive role in the development of adaptive and adaptable reactions of the organism.

Some immunostimulants are characterized by vitamin-forming properties, others have the ability to synthesize Ig A, natural antibodies, cells of the phagocytic series.

According to scientific data, both natural and synthetic components are used to strengthen immune protection: echinacea, ascorbic acid, humic additives (Kolesnyk M., 2004; Rybalko V., 2006; Buchko O.M., 2016), probiotics (Blayda I.M., 2018; Kucheryavy V.P., 2009; Bereza F., 2012; Kotlyar O.S., 2013; Kokarev A.V., 2016).

Therefore, the validity of the development of effective ways and methods that will allow to get livestock products of high quality and safety predetermines further research on new scientific approaches to their use and management of the industry as a whole.

CONCLUSIONS

The profitability of the livestock industry, in particular pig farming, depends on several factors that do not always have a favorable effect on improving the health and growth of productive qualities of animals. Usually, in the production of livestock products, in addition to the choice of animal breed, the technology and conditions of keeping, compliance

with sanitary and hygienic requirements, and feeding standards are of great importance.

Due to several technological solutions, pig farming is accompanied by many stresses, which can be divided into four groups: climatic, fodder, technological and social, and endogenous stresses (non-communicable diseases). Thus, a significant crowding of animals in a closed space, high or low air temperature with not always appropriate humidity, lack of litter, unbalanced diet, violation of sanitary and hygienic requirements, vaccination, and veterinary manipulations cause physical and emotional overload, which leads to a decrease in the level of adaptive protective reactions of the body. Sows lose their ability to farrow or give birth to piglets with a low level of viability due to long-term exposure to stress factors, to fertilize ability decreases in boars, and gastrointestinal tract diseases develop in young animals, which are later manifested by growth retardation and the death of piglets. Meat from animals that were raised under stress is of low quality, in particular: PSE meat (pale, soft, watery) and DFD meat (dark, dense, dry).

One of the options for solving this problem is the use of immunostimulating drugs. Research analysis by many scientists indicates that using immunostimulants in modern animal husbandry is appropriate and scientifically justified. Thanks to these substances, the process of erythropoiesis is more active, the indicators of protein metabolism are normalized, the indicators of non-specific resistance are increased, and have a positive effect on maintaining the homeostasis of the animal body. And this has a positive effect on growth and development, an increase in live weight gain, and an increase in animal preservation and growing intensity.

SUMMARY

This work highlights the feasibility of finding new methods of influencing and adjusting the immunobiological reactivity of animals, particularly pigs, which plays a decisive role in the development of the body's adaptive reactions. The problem of increasing the industry's profitability, as one of those that gives a quick return, is solved mainly by reviewing and improving approaches to feeding conditions and filling and balancing rations. The conditions of raising and keeping animals, particularly hygienic and sanitary, are of great importance. However, very often, the hygienic factor is either not taken into account by product manufacturers, or they do not focus on it, considering it insignificant. The search for effective systems of preventive and preventive guidance,

sanitary and hygienic control of the health of animals, and hence ensuring sustainable health and the appropriate level of productive and reproductive properties, as well as healthy and viable young animals obtained from them, is relevant in modern pig farming.

The rationale for developing effective methods that will allow obtaining livestock products of high quality and safety dictates further research into new scientific approaches to their application. An essential link in solving this problem is the possibility of using immunostimulants of various origins, including pharmacological forms, biologically active feed additives, and probiotics, which are characterized by the ability to synthesize vitamins, immunoglobulins, and cells of the phagocytic series.

Bibliography

1. Козенко О. В. «Добробут тварин» у програмі навчання студентів та спеціалістів ветеринарної медицини, біотехнологів. Добробут продуктивних тварин у контексті гармонізації законодавства України та Європейського Союзу. (Біла Церква, 27 листопада 2015 р.). Б. Церква, 2015. С. 47-51.

2. Лясота В. П., Малина В. В, Гришко В. А. та ін. Добробут свиней (якість і безпека продукції) : навчальний посібник для підготовки фахівців ОР «Бакалавр» ветеринарного та біолого-технологічного факультетів денної та заочної форм навчання. Біла Церква, 2018. 40.с.

3. Чорний М. В., Ткачук О. Д., Жилина В. М., Щепетільников Ю. О. Гігієно-технологічне забезпечення на фермах – основа профілактики хвороб і високої продуктивності тварин. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016. Т. 18, № 4(72). С. 86 – 91.

4. Баско С. О. Резистентність і продуктивність свиней за дії абіотичних факторів. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. ветеринарних наук : 16.00.06. Львів, 2016. 22 с.

5. Блайда І. М. Використання пробіотичної кормової добавки «Пропіг» у годівлі свиноматок, ремонтного та відгодівельного молодняка свиней. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата сільськогосподарських наук : 23.00.02. Львів, 2018. 24 с.

6. Демчук М. В., Чорний М. В. Гігієна тварин та концептуальні принципи профілактики хвороб. Збірник наукових праць ВНАУ, 2011. № 8(48). С. 109 – 114.

7. Волощук В., Ремізова Ю. Етологічні особливості свиней при різних технологічних режимах утримання. Тваринництво України, 2015. № 5. С. 18 – 20.

8. Лихач В. Технологічні особливості вирощування поросят. Тваринництво України, 2015. № 6. С. 11 – 13.

9. Бондарська О. Світовий ринок свинини: тенденції та перспективи. Прибуткове свинарство, 2015. № 3(27). С. 32 – 33.

10. Волощук В., Фидря М. Етологічні особливості поросят у критичний період відлучення. Тваринництво України, 2015. № 8. С. 16 – 18.

11. Богачик О. Г., Козенко О. В., Двилюк І. В., Магрело Н. В., Сус Г. В., Вороняк В. В. Основні аспекти законодавства Європейського Союзу щодо добробуту продуктивних тварин. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З.Гжицького, 2015. Т. 17. № 1(61). Ч. 2. С. 205 – 212.

12. Волощук В., Фидря М. Етологічні особливості поросят у критичний період відлучення. Тваринництво України, 2015. № 8. С. 16 – 18.

13. Волощук В., Коваль Ю. Відгодівельна здатність свиней залежно від технології утримання. Тваринництво України, 2014. № 10. С. 6 – 9.

14. Решетник А. О., Смоляк В. В., Лайтер-Москалюк С. В. Стан добробуту свиней у промисловому свинарстві. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016, Т. 18, № 4(72). С. 66 – 71.

15. Лихач В. Відтворні якості свиноматок залежно від конструктивних особливостей станкового обладнання. Тваринництво України, 2015. № 8. С. 32 – 35.

16. Расмуссен К. Система опалення в свинарниках – вирішальний фактор оптимального мікроклімату. Прибуткове свинарство, 2015. № 4(28). С. 110 – 111.

17. Фазова годівля свиней упродовж дорощування та відгодівлі. Прибуткове свинарство, 2015. № 5(29). С. 52 – 54.

18. Титаренко О. Годуйте своїх свиноматок відповідно до їхніх виробничих потреб. Тваринництво та ветеринарія, 2019. № 6. С. 44 – 46.

19. Штейнер Т. Антибіотики, пробіотики или пребіотики? Свинарство України, 2012. № 1(08). С. 22 – 25.

20. Блаха Т. ЄС: Защита животных – залог безопасности и качества мяса. Тваринництво України. 2016. № 3. С. 21 – 23.

21. Євтушенко М. Ю., Дудник С. В. Водна токсикологія: Підручник. Херсон: ОЛДІ-ПЛЮС, 2016. – 564 с.

22. Бурлака В. А. Біологія продуктивності сільськогосподарських тварин: підручник. ЖДАУ ім. І Франка, 2012. 191 с.

23. Решетніченко О. П. Швидкість розвитку та особливості перебігу обмінних процесів у організмі молодняку свиней за використання в годівлі Анальцимосорбента. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016. Т. 18. № 4(72). С. 72 – 77.

24. Блайда І. М. Використання пробіотичної кормової добавки «Пропіг» у годівлі свиноматок, ремонтного та відгодівельного молодняку свиней. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата сільськогосподарських наук : 23.00.02. Львів, 2018. 24 с.

25. Козенко О. В. «Добробут тварин» у програмі навчання студентів та спеціалістів ветеринарної медицини, біотехнологів. Добробут продуктивних тварин у контексті гармонізації законодавства України та Європейського Союзу. (Біла Церква, 27 листопада 2015 р.). Б. Церква, 2015. С. 47-51.

26. Козій В. І., Соколюк М. В., Козій Н. В., Черняк С. В. Біоетичні основи превентивної ветеринарної медицини у молочному тваринництві. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2016. Т. 18 № 4 (72). С. 27 – 31.

27. Кремпа Н. Ю., Козенко О. В. Вплив технології утримання на морфологічні, біохімічні та імунологічні показники крові поросят в період відлучення Науково-практичний журнал ХДЗВА. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування, 2018. № 2. С. 87 – 92.

28. Чорний М. В., Мачула О. С., Вороняк В. В., Лясота В. П., Решетніченко А. П. Продуктивність і резистентність молодняку свиней за дії імуностимуляторів. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2017, Т. 19. № 79. С. 83 – 86.

29. Білянцева В. В. Ефективність використання БВМД «Енервік» при вирощуванні свиней на м'ясо. Аграрна наука та харчові технології. Вінниця, 2016. № 3(94). С. 18 – 28.

30. Tremetsberger L., Winckler C. Effectiveness of animal health and welfare planning in dairy herds : a review. Animal Welfare. 2015. Vol. 24. № 1. P. 55-67.

Information about the authors:

Krempa Nadiia Yuriivna,

Candidate of Veterinary Sciences

Senior Lecturer at the Department of Department of Hygiene,
Sanitation and General Veterinary Prevention

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

Kozenko Oksana Vitaliivna,

Doctor of Agriculture Sciences,

Professor at the Department of Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention

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

Chorny Mykola Vasyliovych,

Doctor of Veterinary Sciences,

Professor at the Department of Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention

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

INFLUENCE OF ABIOTIC ENVIRONMENTAL FACTORS ON LIVER FUNCTION DISORDERS AND METHODS OF THEIR PREVENTION IN COWS

Magrelo N. V., Kozenko O. V., Sus H. V.

INTRODUCTION

Providing the population with foodstuff is a priority task of agricultural production, particularly in the livestock sector. According to Chorny M.V. and Demchuk M.V., preserving the health of animals and obtaining livestock products of high veterinary and sanitary quality is one of the essential tasks of veterinary medicine. V.I. Levchenko holds the same opinion (2005) and emphasizes the need for effective animal health monitoring, timely treatment implementation, and preventive measures. It becomes vital in unfavorable environmental conditions, affecting the entire national economic complex and agricultural production activities. Under such conditions, the livestock sector suffers the most.

The progress of productive qualities of dairy cattle is achieved by 65% because of external circumstances, environmental factors, and technological aspects (feeding, maintenance, care). Therefore, the observance of hygienic rules for animal care, maintenance, and feeding to prevent diseases associated with metabolic disorders. Furthermore, to increase their productivity and outgrowth quality and improve the body's natural resistance, preserving its homeostasis, especially in adverse environmental conditions, are highly relevant.

1. Modern approaches to the assessment of factors of the external environment

The unfavorable ecological situation in Ukraine has a tangible effect on the activities of the entire national economic complex, particularly agriculture. Under such conditions, the livestock sector suffers the most. The biological value of plant and animal outgrowth is significantly reduced due to violations of the system of applying fertilizers and treating plants with toxic chemicals, uncontrolled emissions of toxic compounds

by industrial enterprises, and the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant¹.

Artificial activity in powerful industrial agglomerations led to a significant deterioration of the environment and the degradation of almost all its components, including violations of the natural conditions of chemical balance².

Uncontrolled emissions of toxic compounds by industrial enterprises and the inept use of harmful chemicals have led to heavy metals and their compounds, which are characterized by significant stability, high toxicity, and pronounced cumulative properties and, therefore, adversely affect the health of the population³.

The interaction of man and the environment in modern conditions leads to significant changes and complications in ecology. With the increase in the volume of use of minerals in various branches of the national economy, with the simultaneous imperfection of the technologies of production processes, the environment is significantly polluted. It leads to the living conditions of the population deterioration⁴.

The scale of modern technogenic pollution as a result of human activity currently outweighs the potential of the biosphere ecosystem. Therefore the current ecological state of natural and economic systems in the zones of technogenic load and large industrial regions is interpreted as extreme⁵.

It was established that the increased technogenic load on the environment causes several orders of magnitude higher growth of the

¹ Євстаф'єва В. О., Щербакова Н. С., Кручиненко О. В., Мельничук В. В., Михайлютенко С. М., Корчан Л. М., Долгін О. С., Передера С. Б. Вплив техногенного забруднення на вміст бенз(а)пірену в силосі. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2021. № 3. С. 178-185.

² Величко В. О. Фізіологічний стан організму тварин, біологічна цінність молока і яловичини та їх корекція за різних екологічних умов середовища. Львів : Кварт, 2007. 294 с.

³ Засєкін Д. А. Чи є зв'язок між вмістом важких металів у насінні та здоров'ї тварин? *Ветеринарна медицина України*. 2000. № 1. С. 14-15.

⁴ Писаренко В. М., Писаренко П. В. Екологічні проблеми видобутку мінерально-сировинних ресурсів та їх вирішення. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2004. № 3. С. 18-20.

⁵ Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. 2019. Т. 20, № 2. С. 317–324.

heavy metals. Moreover, it occurs in soil – plant – animal – food products compared to the conditionally hygienic, ecological regions⁶.

Preserving the health of animals and obtaining livestock products of high veterinary and sanitary quality is one of the most critical tasks of veterinary medicine⁷.

The world experience of studying the area of ecological disadvantage has shown that, along with the zones of emergency and ecological disaster, there are several regions with tense ecological situations (zones of ecological risk). Where as a result of economic activity, negative changes occur in various components of ecosystems. There is a need to carry out specific preventive and preventive measures⁸.

The unfavorable ecological situation that has developed on the territory of industrially developed countries and Ukraine is due to violations of fertilizer application systems, plant treatment with toxic chemicals, uncontrolled and excessive emissions from industrial enterprises and vehicles, artificial accidents, and other harmful factors. Uncontrolled importation, use, and storage of toxic chemicals for agriculture and intensive emissions of harmful substances into the atmosphere by industrial production facilities caused a significant deterioration of the ecological state of the natural environment in most of the territory of Ukraine. The arrival and storage of unidentified poisonous and toxic substances that have accumulated in various regions of Ukraine in significant quantities on the state's territory are particularly dangerous. The most significant number of unidentified and unsuitable or prohibited poisons is stored in the western region of Ukraine, in particular in the Ivano-Frankivsk (11,257.6 t), Lviv (627.2 t), and Volyn (565.3 t) oblasts⁹.

⁶ Балюк А., Мирошниченко Н. И., Фатеев А. И. Принципы экологического нормирования допустимой антропогенной нагрузки на почвенный покров Украины. *Почвоведение*, 2008. № 12. С. 1501–1509.

⁷ Маменко О. М. Екологічні проблеми виробництва, переробки та забезпечення високої якості продуктів тваринництва. *Збірник наукових праць Вінницького державного аграрного університету*. 2000. Т.1, вип.8. С. 3-8.

⁸ Чорний М. В. Ветеринарно-санітарне благополуччя ферм – основа підвищення резистентності і продуктивності тварин та одержання екологічно чистої продукції. *Збірник наукових праць Вінницького державного аграрного університету*. 2000. Т.1, вип.8. С. 32-33.

⁹ Гришук М. І. Структурні зміни слизової оболонки тонкої кишки за умов впливу кадмію та пестициду 2,4-Д. *Шпитальна хірургія*, 2012. № 3. С. 80–82.

Many authors studying the problem of ecological monitoring in several regions of Ukraine point out that heavy metals are the most dangerous toxicants under the current conditions of animal husbandry¹⁰.

Contrasting the biosphere with metal compounds is caused by their stability in the external environment, solubility in atmospheric precipitation, and the ability to be sorbed by soils, green vegetation, bottom sediments, and animals. It collectively forces the slow accumulation of these compounds in the living environment of humans and animals¹¹.

According to researchers, in the vicinity of industrial enterprises of ferrous, non-ferrous metallurgy and mechanical engineering, located in cities among residential areas, the maximum concentrations of lead exceed the background values by 14-50 times, zinc – by 30-400 times, chromium – by 11-46 and nickel – by 8-63 times¹².

Heavy metals have high activity, oligodynamic action, cumulative properties, specific presence, and selective effects of impact on the body. Therefore, the need for further study of the latter's negative effect on environmental adversity is an urgent task of science and practice¹³.

Metals take part in metabolic processes with their regular content in the body. Therefore, changes in the content of one of them are accompanied by changes in the concentration of the other. Thus, the mutual influence in metabolic processes of such metals as copper and

¹⁰ Магрело Н. В., Козенко О. В. Вплив згодовування біологічно активної суміші на біохімічні показники крові корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. 2008. Т.10, № 4. С. 106-109.

¹¹ Гутий Б. В., Мурська С. Д., Гуфрій Д. Ф., Харів І. І., Левківська Н. Д., Назарук Н. В., Гайдюк М. Б., Прийма О. Б., Білик О. Я., Гута З. А. Вплив кадмієвого навантаження на систему антиоксидантного захисту організму бугайців. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія*, 2016. Вип. 24(1). С. 96–102.

¹² Шевчук Ю. Д., Шевчук М. С., Свідерко Б. Д. До питання нормування мікромінерального живлення тварин в умовах зміненого середовища. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2002. Т. 4, № 2, ч. 5. С. 89-96.

¹³ Дашковський О. О., Фоміна М. В., Калин Б. М. Механізми токсичної дії свинцю на кровотворну систему і процеси обміну речовин в організмі корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 1(4). С. 46–51.

molybdenum, iron has been established; vanadium, manganese, and zinc; cobalt, zinc and nickel, zinc and lead, etc.¹⁴.

Thus, heavy metals are potentially dangerous chemical compounds that can cause hidden disturbances in the general metabolism when they enter the body. At the same time, the chronic exposure of animals to low concentrations of heavy metals and their compounds can be considered a stress factor, which leads to the implementation of pathogenetic mechanisms¹⁵.

However, most of the metals in the environment belong to the number of trace elements necessary for the body's normal functioning. Moreover, the body can mobilize internal reserves to a specific limit with an excess supply of metals to maintain homeostasis. Still, after some time, a violation of their exchange inevitably occurs¹⁶.

In contrast to the deficiency of trace elements in current conditions, humanity is faced with another problem – the excessive intake of several heavy metals into the body simultaneously. In addition, the biological functions of many elements identified in the body have not yet been sufficiently elucidated. It is impossible to divide trace elements into toxic and vitally necessary since the respective effects depend to a certain extent on the dose¹⁷.

According to the authors, cadmium, mercury, lead, zinc, and copper belong to the group of the most toxic, and copper and zinc belong to the status of heavy metals most common in nature¹⁸.

¹⁴ Деклараційний патент України на корисну модель № 60536. Спосіб оцінки ступеня негативного впливу кадмію на організм молодняка великої рогатої худоби. Назарук Н. В., Гуфрій Д. Ф., Гунчак В.М., Гутий Б. В. № u2010 13486.; Заявл. 15.11.2010; Опубл. 25.06.2011, Бюл. № 12.

¹⁵ Левкович С. Р. Вплив іонів кадмію та свинцю на активність ферментів антиоксидантної системи в еритроцитах білого товстолаба (*hyporhthalmichthys molitrix*). *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2012. Т. 14, № 2(2). С. 89–92.

¹⁶ Надеенко В. Г., Борзунова Е. А., Петрова Н. Н. Накопление металлов в организме животных при поступлении их с питьевой водой. *Гигиена и санитария*. 1990. № 6. С. 24–26.

¹⁷ Засекін Д. А. Детоксикація надлишку важких металів в організмі тварин запорака збереження здоров'я та одержання екологічно чистої продукції. *Науковий вісник Національного аграрного університету*. 2000. № 28. С. 258–269.

¹⁸ Slobodian S. O., Gutyj B. V., Leskiv Kh. Ya., Khariv I. I., Paziuk I. S. The sodium selenite and feed additive “metisevit plus” effect on the morphological

The daily intake of heavy metals into the body of animals with feed and water iatrogenically leads to their accumulation in organs and tissues. The most toxic elements – lead and cadmium in significant quantities accumulate in animals in affected polluted areas¹⁹.

Against the background of the interaction of chemical substances, in which in most cases there are no external manifestations of toxic action, it is often possible to detect hidden changes, exceptionally functional, biochemical, immunological, and other. In addition, there is a decrease in the body's resistance to exogenous factors²⁰.

2. The influence of adverse hygienic and environmental factors on the body

Physiological properties of animals, and their adaptation mechanisms, which have been formed over many millennia, are not able to change as fast as the technology in animal husbandry, in particular in cattle breeding, and environmental conditions, mainly under the influence of artificial factors²¹.

The tension of adaptation mechanisms of animals under the influence of constant changes in environmental factors can lead to the inhibition of body functions. When conducting animal husbandry with the use of industrial technologies, there are a lot of extreme situations. Among them, almost the primary role is the chronic lack of fodder. It is acutely felt in many farms and is reflected in the health and productivity of the breeding

parameters of the blood of rats in cadmium and lead intoxication. *Colloquium-journal*, 2020, № 30 (82). P. 20–24.

¹⁹ Шарандак П. В., Левченко В. І. Зниження негативного впливу сполук кадмію та свинцю на функціональний стан печінки овець у Луганській області. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2014. Вип. 13. С. 266–270.

²⁰ Gutyj B. V., Gufriy D. F., Binkevych V. Y., Vasiv R. O., Demus N. V., Leskiv K. Y., Binkevych O. M., Pavliv O. V. Influence of cadmium loading on glutathione system of antioxidant protection of the bullocks' bodies. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. T. 20(92). P. 34–40.

²¹ Gutyj B., Nazaruk N., Levkivska A., Shcherbatyj A., Sobolev A., Vavrysevych J., Hachak Y., Bilyk O., Vishchur V., Guta Z. The influence of nitrate and cadmium load on protein and nitric metabolism in young cattle. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2017. Vol. 7(2). P. 9–13.

stock. Its reproductive capacity, growth, development of offspring, and the quality of products²².

In the last decade, the analysis of the effect of radionuclide environmental pollution on the body has become relevant. Unfavorable changes in health can occur much faster when several adverse environmental factors act on the body simultaneously. It has been proven that when several adverse factors affect the body at the same time, the effect of each of them increases. According to specialists, the improvement of productive qualities of dairy cattle is achieved by 65% due to environmental factors (feeding, maintenance, care) and only 35% by genetic factors. These data convince us of the importance of observing the hygienic rules of care, maintenance, and feeding of animals to prevent diseases associated with metabolic disorders, increase their productivity and product quality, and improve the body's natural resistance²³.

Today, due to non-compliance with the conditions of a typical microclimate, regimes of feeding and watering animals, and the low level of sanitary conditions in the country, the death rate of animals exceeds 25-30%; lesions of digestive organs in cattle are registered in 47% of cases. Therefore, it is recommended to maintain a typical microclimate in livestock premises, monitor its condition constantly, and, if necessary, take timely measures to comply with veterinary and sanitary standards²⁴.

Morpho-functional maturity of newborn calves and resistance to the adverse effects of the external environment depends on the state of the mother's body during pregnancy. Therefore, the technology of keeping and feeding dry cows and heifers is essential, and its violation reduces the productivity of cows, leads to the birth of calves with low resistance, and is prone to gastrointestinal diseases²⁵.

²² Шарандак П. В. Вплив мінеролу та Е-селену на функціональний стан нирок та печінки вівцематок Луганської області. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки*, 2013. Вип. 68. С. 318–322.

²³ Стояновський В. Г. Патогенез порушення секреторно-ферментативної функції тонкого кишечника у відгодівельної худоби при стресі і роль факторів годівлі у його попередженні. *Ветеринарна медицина України*. 1999. № 10. С. 42-44.

²⁴ Мельник П., Гараздюк Г. Заходи щодо підвищення відтворної здатності маточного поголів'я та збереженості молодняка у Чернівецькій області. *Ветеринарна медицина України*. 2000. № 5. С. 9.

²⁵ Приліпко Т. М., Дьяченко Л. С. Вплив згодовування селену на продуктивність та фізіолого-біохімічний стан сухостійних корів. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2000. Вип.14. С. 84-88.

Excessive intake and accumulation of heavy metals in the body violate its functional state since these elements interact with many organic compounds, change the activity of enzymes, and are solid complexing agents. Correlations were established between the content of heavy metals in the soil and the prevalence of diseases among the children's population by separate classes of diseases: disorders of the endocrine system and disorders of metabolism and immunity, and the content of lead and chromium; disorders of the blood and hematopoietic organs and the concentration of manganese, zinc, chromium, and nickel; digestive organs and the content of nickel, lead, chromium and manganese in the soil²⁶.

As a result of water and air transport of these toxicants, territories located at a considerable distance can be polluted. Moreover, the ability of heavy metals to move through trophic chains and accumulate in living organisms can significantly affect the morbidity rates of the population in ecologically disadvantaged regions. Under these conditions, the burden of heavy metals is, as a rule, caused by their simultaneous entry into the body in different ways from many objects of the external circumstances²⁷.

The researchers of I.M. Donnyk and co-authors²⁸ found that in animals that were kept on farms near large industrial enterprises in the Ural region (Russia), the content of copper and zinc in the liver exceeded the MDR by 3-5 times, cadmium in the kidneys was 270-320%, and in m ulcer tissue – 185-210%. The lead level in some farms in bone tissue exceeded the MDD by 6-8 times. During the clinical examination of cows in farms with high cadmium content, in 55-60% of cases, protein and hidden blood were found in the urine, and in the urine sediment – erythrocyte, hyaline, sometimes fat cylinders, cells of the transitional and renal epithelium. According to the author, it indicates a significant violation of the functional state of the kidneys. With the constant intake of lead, clinically pronounced manifestations of liver damage were observed – enlargement,

²⁶ Gutyj B., Stybel V., Darmohray L., Lavryshyn Y., Turko I., Hachak Y., Shcherbatyy A., Bushueva I., Parchenko V., Kaplaushenko A., Krushelnyska O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017. Vol. 7(4). P. 589–596.

²⁷ Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V., Palyadichuk O. R., Vishchur V. Y. Morphological blood indices of the Bull in experimental chronic cadmium toxicosis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. T. 20(88). P. 108–114. doi: 10.32718/nvlvet8820.

²⁸ Донник И. М., Шкуратова И. А., Шушарин А. Д. Влияние экологических факторов на организм животных. *Ветеринария*. 2007. № 6. С. 38-42.

soreness, and intercity of the mucous membranes – recorded in 42-47% of animals.

Most microelements in maximum concentrations accumulate in the liver. Therefore the liver is considered the main functional tissue depot, which plays a vital role in regulating metabolism. With a macro- and microelements deficiency in the body, there are disturbances in the exchange of these elements and proteins, fats, carbohydrates, hormones, and vitamins. It causes the liver, digestive organs, and other systems disorders. As a result, the assimilation of feed nutrients deteriorates, and the body's growth and development processes are disturbed. In animals, the productive qualities and resistance of the body to adverse environmental conditions decrease, which leads to frequent diseases²⁹.

Matsynovych A.A.³⁰ notes that in calves obtained from cows with a violation of the balance of microelements in the blood, this factor is of primary importance in the pathogenesis of the development of neonatal pathology. Regardless of the specific type of imbalance, pathology development consists of forming metabolic disorders in the mother-placenta-fetus system. In such newborn calves at birth, there is functional underdevelopment of organs and systems, including the liver, kidneys, and endocrine system, and the syndrome of endogenous intoxication develops.

According to Shevchuk Yu.D. and co-authors,³¹ increased concentrations of many trace elements both in soil and water, as well as in plants and cow tissues in polluted zones, cause metabolic disorders, which can be precursors of more pronounced pathological processes.

Among farm animals, non-infectious diseases caused by metabolic disorders have become widespread. They occur at the end of the winter and the beginning of the spring period. It is due to a deficiency or violation of the ratio in the diet of the primary nutrients (protein, carbohydrates, fats) and biologically active substances (macro- and microelements, vitamins). Also, it is caused by the absence or limitation of regimen and

²⁹ Островская С. С., Шаторная В. Ф. Иммунологические аспекты воздействия свинца и кадмия на организм. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2. С. 20–25.

³⁰ Мацинович А. А. Метаболический профиль крови новорожденных телят в зависимости от баланса микроэлементов у коров-матерей. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2005. Вип.33. С. 179-185.

³¹ Шевчук Ю. Д., Шевчук М. С., Свідерко Б. Д. До питання нормування мікромінерального живлення тварин в умовах зміненого середовища. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2002. Т.4, № 2, ч. 5. С. 89-96.

adverse environmental factors on their body (indoor microclimate, feeding of poor-quality feed, etc.). Metabolic diseases cause significant economic damage to farms of all forms of ownership, as they cause a decrease in production volumes and product quality, resistance, reproductive capacity, periods of productive use of animals, and the birth of physiologically inferior offspring³².

Many scientists have established that in the early stages of metabolic pathology in animals, it is possible to detect a complex of clinical signs and biochemical indicators of blood, milk, and urine. It makes it possible to prescribe the disease's treatment and implement preventive measures promptly.

In the conditions of modern animal husbandry, the so-called insufficiency diseases and metabolic illnesses are widespread. Depending on the degree of adaptive functions of the body, they may manifest themselves clinically in only 10-12% of animals. However, the entire livestock is in a state of insufficiency, and metabolic reorientations of the body occur, causing preclinical or subclinical changes that often remain undetected. But such threshold changes harm the productivity, reproductive capacity of animals, the health of newborns, the quality of livestock products, etc.³³.

Deficiency or excess of certain trace elements in the body leads not only to a reduction in the productivity of animals. Also, disorders occur primarily in certain biogeochemical zones and provinces – in those areas, the soils, and water sources of which differ significantly in the composition of trace elements and cause a biological reaction in local flora and fauna. Such conditions of farm animals were called trace element diseases. Significant deficits of trace elements during intrauterine development in conditions of artificial environmental pollution should be considered as extreme non-specific factors. Exposure to extreme stress

³² Байматов В. Н., Исмагилова Э. Р., Васяев В. А. Состояние здоровья крупного рогатого скота в зоне биогеохимической провинции. *Ветеринария*. 2005. № 1. С. 42-45.

³³ Левченко В. І., Достоевський П. П., Сахнюк В. В. Диспансеризація високопродуктивних корів – запорука успішного ведення молочного тваринництва. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2005. Вип. 33. С. 135-143.

characteristics develops a general adaptation syndrome when the body is exposed to extreme stress aspects³⁴.

As a result of poor feeding of broodstock on farms, the pathology of metabolism in animals is widespread, negatively affecting the state of their body's resistance. The research was conducted³⁵ in the conditions of the agricultural enterprise "Shakhta, named after O.F. Zasyadka" of the Slavyansky district of the Donetsk region. It was established that the metabolism of proteins, carbohydrates, lipids, and microelements is disturbed in the cows'. As a result, the natural resistance and immunobiological reactivity were decreased.

Heavy pollution of the environment by artificial factors and the growing number of stressful situations in farm conditions significantly deepen the harmful effect of poor animal nutrition. As a result, the existing livestock sharply declines its productivity and even changes its external characteristics. Moreover, against the background of the interaction of chemical substances, in which in most cases there are no external manifestations of toxic action, it is often possible to detect hidden changes, exceptionally functional, biochemical, immunological, and other. In addition, there is a lowering in the body's resistance to exogenous factors³⁶.

Endogenous intoxication of the body accompanies many diseases and often serves as the leading reason for fatal consequences. Along with the specific signs characteristic of one nosological form, disorders with endotoxemia syndrome have much in common. It is caused by toxic products' exact mechanisms of damage to vital organs and body systems³⁷.

In modern conditions of intensive industrial development, soil, water, fodder, and air are polluted with levels of chemical, radioactive, and biological pollution dangerous to animal health. Large areas of agricultural

³⁴ Долецький С. П. Стан мінерального обміну в організмі лактуючих корів західної геохімічної зони України. *Ветеринарна медицина України*. 2007. № 8. С. 19.

³⁵ Павлов М. Є., Митрофанов О. В., Могільовський В. М. Охорона здоров'я корів і свиней відносно внутрішніх хвороб. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2006. Вип.40. С. 153-158

³⁶ Шахов А. Г., Аргунов М. Н., Бузлама В. С. Экологические проблемы здоровья животных и пути их решения. *Ветеринария*. 2003. № 5. С. 3-6.

³⁷ Grymak Y., Skoromna O., Stadnytska O., Sobolev O., Gutyj B., Shalovylo S., Hachak Y., Grabovska, O., Bushueva, I., Denys, G., Hudyama, V., Pakholkiv, N., Jarochoovich, I., Nahirniak T., Pavliv O., Farionik T., Bratyuk V. Influence of "Threomagnile" and "Thyrioton" preparations on the antioxidant status of pregnant cows. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10(1). P. 122-126.

land are contaminated with heavy metals, pesticides, and household waste. Aggravation of the ecological situation and violation of the ecological balance between the environment and the organism usually lead to insufficient adaptation mechanisms and the manifestation of many new diseases. The level of health and productivity of farm animals depends on the completeness and perfection of adaptation in extreme conditions³⁸.

3. The influence of adverse environmental factors on the liver

In Ukraine, the production of food products, particularly milk and meat, is mainly ensured by supporting the development of cattle breeding because 97-98% of beef is obtained from dairy breeds of cattle. Due to the economic situation, such a trend will continue in the future. Therefore, today there is a question about conducting research that allows characterizing the functional state of the animal organism to prevent pathology and obtain high-quality products from them³⁹.

In our time, which is characterized by increased environmental and stress loads, it is necessary to research to reveal the essence of pathological changes in the body of animals under these conditions. However, the issue of experimental substantiation of informative indicators for detecting pre-pathological conditions of the body caused by the combined effect of chemical pollutants remains unresolved. The earliest reactions under environmental factors are systemic enzyme disorganization and increased permeability of cell membranes and intracellular organelles of various organs and systems.

The liver is the largest digestive gland in the human and animal bodies. It is the central organ of homeostasis, and metabolism, a kind of biochemical laboratory of the body, since such vital processes as the exchange of enzymes, vitamins, hormones, and mineral substances take place in it. In addition, the liver is a source of energy and a filter for toxins. It is in it that toxic products that enter the body are neutralized. Moreover, it reacts earlier than other organs to the action of external and internal

³⁸ Гутий Б. В., Мурська С. Д., Гуфрій Д. Ф., Харів І. І., Левківська Н. Д., Назарук Н. В., Гайдюк М. Б., Прийма О. Б., Білик О. Я., Гута З. А. Вплив кадмієвого навантаження на систему антиоксидантного захисту організму бугайців. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія*, 2016. Вип. 24(1). С. 96–102.

³⁹ Зубець М. В. Актуальні питання наукових досліджень з фізіології і біохімії сільськогосподарських тварин. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2000. Т.2, № 2, ч. 2. С. 61-64.

adverse factors. It is often included in the general pathological process in various internal non-contagious, infectious, and parasitic diseases⁴⁰.

The liver's central functional and structural unit is a lobule consisting of hepatocytes. More than a thousand of the most diverse biochemical reactions occur in hepatocytes. In addition, another type of cell – Kupffer stellate cells – perform an essential protective role and have the properties of fixed macrophages that absorb bacteria and some toxic substances from the blood. Hepatocytes make up 70% of the cells of the lobule, and Kupffer cells – 30%⁴¹.

Liver diseases are divided into disorders of the liver and the biliary tract. Most scientists believe that they develop adjacently, and such a division should be considered only from the point of view of the primary formation. Among the diseases, acute and chronic parenchymal hepatitis, purulent hepatitis, hepatodystrophy, and cirrhosis are distinguished. Following the latest literature data, chronic hepatitis is considered a clinical, biochemical, and morphological syndrome caused by various etiological factors. They are characterized by varying degrees of expression of hepatocellular necrosis and inflammation, cirrhosis of the liver as the final, irreversible stage of chronic hepatitis, and hepatocellular carcinoma may develop in the future. The reasons that cause liver disease and other internal pathologies include feeding low-quality feed, imbalance of rations in terms of essential nutrients, and violation of technologies for keeping and feeding cows. The liver reacts especially acutely to the excessive content of nitrates, ammonium salts, butyric acid, plant alkaloids, mushroom toxins, salts of heavy metals, and radionuclides in feed⁴².

Steady confinement without grazing and exercise is an additional etiological factor in the occurrence of liver diseases in cows. The

⁴⁰ Слободян С. О., Гутий Б. В. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки шурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. Львів, 2019. Т 21, № 96. С. 141–146.

⁴¹ Шарандак П. В. Вплив мінеролу та Е-селену на функціональний стан нирок та печінки вівцематок Луганської області. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки*, 2013. Вип. 68. С. 318–322.

⁴² Гонський Я. І., Бекус І. Р., Чорна М. В. Вплив комбінації солей Кадмію і свинцю на ліпідні компоненти печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова науково-практична конф: тези доп.* Тернопіль, 2006. С. 151-153.

hypodynamic contributes to the accumulation of lipid peroxidation products and leads to the inactivation of enzymes⁴³.

Stress factors are also important in the etiology of liver disorders. Stressful situations cause an increase in the concentration of glucocorticoids and catecholamines, which increases energy expenditure in the body.

Issues related to solving some problems related to the study of etiology, pathogenesis, diagnostic methods, measures of treatment, and prevention of liver diseases in animals remain relevant even today. For example, it is known that under natural conditions in animals, liver diseases occur without pronounced typical symptoms or are observed in isolated cases. Thus, diagnosing liver damage and differentiating pathology is not always possible.

Various exogenous or endogenous intoxications of the body, the accumulation of a large number of toxic compounds in the blood against the background of a decrease in the body's resistance cause liver damage, the normal histological structure of cells is disturbed, protein and fatty dystrophy of hepatocytes develop⁴⁴.

The leading pathomorphological syndrome of liver damage, regardless of etiology (viral, toxic, autoimmune), is cytolytic. It is reflected in the biochemical examination of blood in an increase in the activity of aminotransferases⁴⁵.

In the body, the primary detoxification function is by the monoxygenase system of the liver. No method can fully compensate for this essential liver detoxification function. In severe forms of intoxication, the liver does not fully reproduce its detoxification function, which leads to poisoning of the body and the development of pathological processes.

The action of poisonous substances negatively affects the organs and systems of the body, particularly hepatobiliary and renal, the changes of which are often revealed during the pathological and anatomical examination. In addition, ingestion of poisons causes a violation of

⁴³ Нефьодова О. О., Білишко Д. В. Вплив важких металів на морфофункціональний стан печінки (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*, 2018. Вип.1 (т. 2). С. 27–30.

⁴⁴ Левченко В. І., Влізлю В. В. Діагностика, лікування та профілактика хвороб печінки у великої рогатої худоби : метод. рек. Київ, 1998. 22 с.

⁴⁵ Максимович І. А. Інформативність окремих показників для діагностики спонтанної гепатодистрофії у кіз. *Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. Львів, 2004. Т.6, № 2, ч. 1. С. 59-64.

hemodynamics, filtration, and reabsorption capacity of the glomerular-tubular apparatus, decreasing the release of toxic substances and residual nitrogen products⁴⁶.

The metabolic effects of chronic toxicosis caused by subthreshold levels of heavy metals are most often manifested in the liver and kidneys. Enhanced delivery of endotoxin to the liver and kidneys for detoxification increases the functional load and causes intoxication of their cells⁴⁷.

The development of a pathological process in the liver contributes to the deepening of digestive disorders in the gastrointestinal tract. The patients' appetite decreases, and most are diagnosed with hypo- and atony of the antrum. In some cows, the frequency of rumen contraction is within physiological limits (3-5 times in 2 minutes), but they are weak and non-rhythmic, which is also a sign of hypotonia. A complex of biochemical indicators – hypoalbuminemia, an increase in the level of highly dispersed proteins in the blood serum, the appearance of conjugated bilirubin, a violation of urea synthesis, and an increase in the activity of transaminases – is characteristic of chronic dystrophic and cirrhotic changes in the liver. With toxic liver dystrophy, the blood's morphological parameters often remain within the physiological norm⁴⁸.

Necrotic lesions of the liver cause significant violations of the pigment function of the organ, and whole genesis and bile secretion are disturbed. Cholestasis occurs in animals, resulting in the blood's level of bilirubin and bile acids⁴⁹.

The liver maintains the constancy of the microelements content in the blood and is the main organ for the excretion of excessive amounts of them from the body with bile. In the liver, microelements are in contact with various biologically active substances, forming organometallic

⁴⁶ Влізлю В. В., Максимович І. А. Етіологія, діагностика та лікування кіз при хворобах печінки. *Ветеринарна медицина України*. 2003. № 12. С. 15-18.

⁴⁷ Назарук Н. В., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Особливості перекисного окиснення ліпідів у крові бичків, уражених кадмієм та нітритами. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. 2012. Вип. 13, № 3–4. С. 250–253.

⁴⁸ Максимович І. А. Інформативність окремих показників для діагностики спонтанної гепатодистрофії у кіз. *Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжиського*. 2004. Т.6, № 2, ч. 1. С. 59-64.

⁴⁹ Нефьодова О. О., Задесенец І. П., Гальперин А. І. Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4(3). С. 61–66.

complexes, which enter the blood and, as necessary, are retained by organs and tissues, affecting their metabolic processes. Therefore, in liver pathology, they change.

According to Fedoruk R.S. etc., a higher level of chromium, nickel, copper, and zinc was found in the liver of cows from farms in an ecologically polluted zone. Still, the distribution of heavy metals in bones, kidneys, and muscles indicates the functioning of specific adaptation mechanisms and the inclusion of these elements in metabolic processes at the level of tissues and organs⁵⁰.

One of the main reasons for the difficulty of clinical diagnosis of liver diseases is its excellent compensatory capabilities. Dysfunctions and related symptoms are detected only with significant changes in the morphological state of the organ after the mechanisms of adaptation and compensation "fail".

In the literature, works devoted to studying liver pathology are widely presented. However, many issues of this challenging pathology have not yet been sufficiently studied. Although this is explained by the difficulties of clinical diagnosis of liver lesions due to the peculiar anatomical location of the organ and the imperfection of research methods, along with functional and biochemical indicators, the clinical picture is also essential in diagnosing liver lesions.

4. Preventive measures of the negative impact of the external environment on the body

Deterioration of the environment, especially in industrial regions, an increase in the chemical load on a person or an animal, leads to a decrease in the adaptation capabilities of the body, and the growth of the so-called "environmentally determined" chemical pathology contributes to the growth of other diseases. In the general structure of diseases, the weight of those related to technogenic pollution of the environment with harmful chemical substances is increasing⁵¹.

Adaptation processes include various mechanisms that ensure the preservation of functions, including morphological, physiological,

⁵⁰ Федорук Р. С., Колісник Г. В., Рівіс Й. Ф. Екологічні і біологічні особливості придорожніх ґрунтів і рослин. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2001. Т. 3, № 3. С. 186-191.

⁵¹ Смоляр Н. І., Зербіно Д. Д., Скалецька Н. М., Безвушко Е. В. Стан здоров'я дітей у зоні екологічної катастрофи (м.Соснівка Львівської обл.). *Довкілля та здоров'я*. 2004. № 3. С. 18-23.

immunological, and behavioral – changing the conditions of interaction with the living environment due to the action of unconditional and conditioned reflexes⁵².

Problems related to the deterioration of the functional state of the animal body are becoming more and more common. They cannot be solved only by improving feeding, husbandry technology, or veterinary means. Animals are under the influence of many environmental factors. According to scientists, the organism of productive animals will not be able to quickly adapt to new, artificial conditions of keeping, which are created without considering the biological laws of ontogenesis of their organism. It especially applies to problems related to the imperfection of the immune system, metabolic disorders, the functional state of various body systems, the susceptibility to diseases, the shortening of life, etc.⁵³.

The body's ability to adapt to changes in the external environment to maintain its homeostasis in inadequate conditions is crucial for maintaining health and preventing overstrain.

Every organism has a "place of least resistance" (Locus minoris resistentia), which determines the anatomical and morphological specificity of the adaptation process and pre-nosological conditions. When examining for morbidity, not only nosological forms are detected, but also diseases whose symptoms are not yet manifested. They can include conditions in the body's protective and adaptive reactions, i.e., pre-nosological.

According to modern ideas, the normal functioning of living organisms depends on adaptation mechanisms that compensate for the disruption of homeostasis by both exo- and endogenous factors. The measure of such stability of such a biosystem is its natural resistance⁵⁴.

Non-specific adaptation syndrome (stress) develops when the body of farm animals is exposed to various extreme factors, including heavy metals. They include a particular complex of changes in the central

⁵² Романюк В. Л. Особливості поведінки телят з природженим зобом в умовах техногенного забруднення довкілля. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2006. Вип.40. С. 174-181.

⁵³ Плодиста Н. І., Осередчук Р. С. Основні шляхи забруднення агроєкосистем кадмієм та його вплив на організм тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2010. Т. 12, № 3(4). С. 249–254.

⁵⁴ Козенко О. В. Кравців Р. Й., Демчук М. В. Методичні рекомендації для покращення продуктивних якостей великої рогатої худоби на фермах західних областей України, які зазнали техногенного забруднення. Київ. 2002. 26 с.

nervous system, immune, neuroendocrine systems of homeostasis regulation, and the metabolic processes of various organs and tissues. It leads to a decrease in the general resistance of animals and the occurrence of various diseases⁵⁵.

Currently, there are many biologically active and mineral feed additives for correcting rations by macro- and microelements, which contribute to increasing the productivity and resistance of animals and improving the quality of milk and meat.

Contamination of a large area of land and water bodies in Ukraine with heavy metals creates an unfavorable ecological situation. However, it is being improved by scientists and practitioners from many branches of the national economy, offering a large arsenal of medicinal and other preparations that lead to the removal or binding of toxic compounds in the body. At the same time, there is an active search for such reagents that would be able to block the negative effect of heavy metals even at the approach of the latter to the animal or human body⁵⁶.

Several authors are trying to find local, cheap, and safe for the health of farm animals and people plant components and mixtures to accelerate the removal of excess heavy metals from the body.

In connection with the deterioration of the environmental situation, especially in the last decade, many researchers are studying the possibility of reducing the toxic pressure of heavy metals on the background.

An important task is the development of scientific and practical bases and effective means of increasing the nutritional and biological value of rations for animals through the use of enzyme preparations, growth and metabolism stimulants, high-protein additives, vitamin and mineral premixes, taking into account the zonal features of fodder production and seasonal factors. Solving this problem will increase the productivity of animal husbandry and feed use efficiency and improve livestock products' quality and biological value. Furthermore, complete protein, mineral, and vitamin nutrition weakens the toxic effect of heavy metals at the cellular

⁵⁵ Кирилів М. В. Оксидативний стрес у білих щурів за умов токсичного впливу іонів кадмію. *Медицина та клінічна хімія*. 2013. Т. 15, № 4. С. 74–78.

⁵⁶ Васерук Н. Я., Паска М. З., Коваль Г. М. Мінеральний склад печінки бугайців при підвищеному кадмієвому навантаженні та застосуванні біологічно активних речовин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гіжницького*, 2015. Т. 17, № 1(4). С. 165–171.

and organ level, reduces their excessive absorption from the digestive tract, and increases their excretion from the body⁵⁷.

Therefore, it is necessary to control the health of animals effectively and to include in the diet appropriate additives that contribute to the elimination of deficiency phenomena or stimulate the appropriate mechanisms of metabolism regulation. Most often, it is recommended to add mineral and vitamin supplements to the rations of animals. Melnyk P. and other authors claim that it is necessary to examine the biochemical indicators of the blood of animals regularly and, according to the obtained data, to adjust the nutrition of the rations, including and by mineral substances⁵⁸.

Rational management of animal husbandry in current conditions requires a full supply of animals with trace elements and other biologically active substances since diseases, significant economic losses, low productivity of animals, and a decrease in the quality of their products are closely related to a lack or imbalance of trace elements. The daily need of animals for trace elements depends on the composition and quality of the diet. The need for trace elements is also determined by animals' age, productivity, and physiological state⁵⁹.

Along with balancing the rations according to the primary nutrients, special attention should be given to the content of trace elements in them, which are very diverse in the body.

In animal husbandry, inorganic salts of macro- and microelements are mainly used as mineral additives. However, it has been proven that they have some disadvantages during use and storage and significant toxicity⁶⁰.

Fe, Cu, Zn, Mn, Co, and J standardization is generally accepted in feeding agricultural animals. However, their content largely depends on the heterogeneity of the geocological environment and is complicated by

⁵⁷ Кравців Р. Й., Марків А. М. Динаміка міді в організмі сухостійних корів і їх телят за підгодівлі біологічно активними речовинами. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 1999. Вип. 2. С. 15-20.

⁵⁸ Мельник П., Гараздюк Г. Заходи щодо підвищення відтворної здатності маточного поголів'я та збереженості молодняка у Чернівецькій області. *Ветеринарна медицина України*. 2000. № 5. С. 9.

⁵⁹ Нечитайло Л. Я. Вміст кадмію і цинку в екосистемі Прикарпаття та вплив кадмієвої інтоксикації на мікроелементний статус організму експериментальних тварин. *Медицина та клінічна хімія*, 2018. Т. 20, № 4. С. 60–65.

⁶⁰ Захаренко М. О., Шевченко Л. В., Михальська В. М. Роль мікроелементів у життєдіяльності тварин. *Ветеринарна медицина України*. 2004. № 2. С. 13-16.

the ethnogenesis processes. In current conditions, control over the supply of minerals to animals is significant since diseases caused by a lack or excess of substances cause huge losses.

Today, in the global practice of animal husbandry, there is a clear tendency to increase the norms of well-known microelements in the diets of farm animals to the extent of global contamination of agro-landscape systems with biologically active substances, primarily heavy metals.

CONCLUSIONS

Therefore, the scientific and practical in-depth study of technogenic pollution of the environment should be directed to comprehensive studies of heavy metals. Toxic chemicals in the soil and fodder grown in individual biocenoses and the correction of dietary supplements of their influence the metabolism in the body of productive animals. The importance of obtaining data is caused by the change in the intensity of the metabolic processes in the body of productive animals in the zones of locally manufactured load. It is possible to purposefully correct the transformation processes of feed components and their transformation into products. The speed and direction of the course of enzymatic reactions with biologically active additives to normalize individual links of metabolism will ensure an increase in the productive qualities of animals and obtaining high-quality and safe products.

SUMMARY

Currently, the ecological state of the environment is one of the global problems of humanity on almost all continents. Through the significant progress of science and technology, the mechanization of the main production processes in various branches of the national economy. With new production technologies, conditions are created for an increase in the number of harmful substances in the environment, the toxic effect of which on living organisms is beyond doubt. It is facilitated by the pursuit of cheap products and materials, the imperfect technology of their production, and the desire to obtain excess profits, which, on par with the threat of global warming, creates hazardous conditions for all humanity. In addition, a person who has tamed many species of animals and receives considerable benefit from them is in outstanding debt to them. Therefore, man must feed and protect them from harmful factors and, first of all, the environment he created.

Heavy metals are a huge polluter of the environment. Heavy metals are a significant group of toxicants characterized by global distribution,

persistence, and presence in all vital environments. They have pronounced membrane-toxic properties, affect the activity of enzymes and the course of biochemical processes, are capable of accumulation in tissues, and cause long-term effects. The main reasons that determine the toxicity of heavy metals include their ability to form complexes in the body and participate in redox reactions, in which there is a change in valence and an increase in toxicity, which contributes to their penetration through biological membranes.

It is appropriate to emphasize that some of the elements present in the environment belong to the microelements necessary for the body's normal functioning. With their excessive supply, the body can mobilize internal resources to maintain homeostasis for a specific time, but their metabolism is disturbed after a particular time.

Feeding biologically active additives to animals under exposure to intensive technogenic load corrects the exchange of mineral substances and proteins in the animal's body.

Traditionally, cultivating highly productive dairy cattle is a priority in Ukraine. However, the increase in the productivity of animals requires effective control over their state of health and timely implementation of medical and preventive measures.

Bibliography

1. Євстаф'єва В. О. Щербакова Н. С., Кручиненко О. В., Мельничук В. В., Михайлютенко С. М., Корчан Л. М., Долгін О. С., Передера С. Б. Вплив техногенного забруднення на вміст бенз(а)пірену в силосі. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2021. № 3. С. 178-185.

2. Величко В. О. Фізіологічний стан організму тварин, біологічна цінність молока і яловичини та їх корекція за різних екологічних умов середовища. Львів : Кварт, 2007. 294 с.

3. Засєкін Д. А. Чи є зв'язок між вмістом важких металів у насінні та здоров'ї тварин? *Ветеринарна медицина України*. 2000. № 1. С. 14-15.

4. Писаренко В. М. Писаренко П. В. Екологічні проблеми видобутку мінерально-сировинних ресурсів та їх вирішення. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2004. № 3. С. 18-20.

5. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного*

інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2019. Т. 20, № 2. С. 317–324.

6. Балюк А., Мирошніченко Н. И., Фатеев А. И. Принципы экологического нормирования допустимой антропогенной нагрузки на почвенный покров Украины. *Почвоведение*, 2008. № 12. С. 1501–1509.

7. Маменко О. М. Екологічні проблеми виробництва, переробки та забезпечення високої якості продуктів тваринництва. *Збірник наукових праць Вінницького державного аграрного університету.* 2000. Т.1, вип.8. С. 3-8.

8. Чорний М. В. Ветеринарно-санітарне благополуччя ферм – основа підвищення резистентності і продуктивності тварин та одержання екологічно чистої продукції. *Збірник наукових праць Вінницького державного аграрного університету.* 2000. Т. 1, вип. 8. С. 32-33.

9. Грищук М. І. Структурні зміни слизової оболонки тонкої кишки за умов впливу кадмію та пестициду 2,4-Д. *Шпитальна хірургія*, 2012. № 3. С. 80–82.

10. Магрело Н. В., Козенко О. В. Вплив згодовування біологічно активної суміші на біохімічні показники крові корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* 2008. Т.10, № 4. С. 106-109.

11. Гутий Б. В., Мурська С. Д., Гуфрій Д. Ф., Харів І. І., Левківська Н. Д., Назарук Н. В., Гайдюк М. Б., Прийма О. Б., Білик О. Я., Гута З. А. Вплив кадмієвого навантаження на систему антиоксидантного захисту організму бугайців. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія*, 2016. Вип. 24(1). С. 96–102.

12. Шевчук Ю. Д., Шевчук М. С., Свідерко Б. Д. До питання нормування мікромінерального живлення тварин в умовах зміненого середовища. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького.* 2002. Т. 4, № 2, ч. 5. С. 89-96.

13. Дашковський О. О., Фоміна М. В., Калин Б. М. Механізми токсичної дії свинцю на кровотворну систему і процеси обміну речовин в організмі корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 1(4). С. 46–51.

14. Деклараційний патент України на корисну модель № 60536. Спосіб оцінки ступеня негативного впливу кадмію на організм молодняка великої рогатої худоби. Назарук Н. В., Гуфрій Д. Ф.,

Гунчак В.М., Гутий Б. В. № u2010 13486.; Заявл. 15.11.2010; Опубл. 25.06.2011, Бюл. № 12.

15. Левкович С. Р. Вплив іонів кадмію та свинцю на активність ферментів антиоксидантної системи в еритроцитах білого товстолоба (*hyrophthalmichthys molitrix*). *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2012. Т. 14, № 2(2). С. 89–92.

16. Надеенко В. Г., Борзунова Е. А., Петрова Н. Н. Накопление металлов в организме животных при поступлении их с питьевой водой. *Гигиена и санитария*. 1990. № 6. С. 24-26.

17. Засекін Д. А. Детоксикація надлишку важких металів в організмі тварин запорука збереження здоров'я та одержання екологічно чистої продукції. *Науковий вісник Національного аграрного університету*. 2000. № 28. С. 258-269.

18. Slobodian S. O., Gutyj B. V., Leskiv Kh. Ya., Khariv I. I., Paziuk I. S. The sodium selenite and feed additive "metisevit plus" effect on the morphological parameters of the blood of rats in cadmium and lead intoxication. *Colloquium-journal*, 2020, № 30 (82). P. 20–24.

19. Шарандак П. В., Левченко В. І. Зниження негативного впливу сполук кадмію та плюмбуму на функціональний стан печінки овець у Луганській області. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2014. Вип. 13. С. 266–270.

20. Gutyj B. V., Gufriy D. F., Binkevych V. Y., Vasiv R. O., Demus N. V., Leskiv K. Y., Binkevych O. M., Pavliv O. V. Influence of cadmium loading on glutathione system of antioxidant protection of the bullocks'bodies. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. Т. 20(92). P. 34–40.

21. Gutyj B., Nazaruk N., Levkivska A., Shcherbatyj A., Sobolev A., Vavrysevych J., Nachak Y., Bilyk O., Vishchur V., Guta Z. The influence of nitrate and cadmium load on protein and nitric metabolism in young cattle. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2017. Vol. 7(2). P. 9–13.

22. Шарандак П. В. Вплив мінеролу та Е-селену на функціональний стан нирок та печінки вівцематок Луганської області. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки*, 2013. Вип. 68. С. 318–322.

23. Стояновський В. Г. Патогенез порушення секреторно-ферментативної функції тонкого кишечника у відгодівельної худоби при стресі і роль факторів годівлі у його попередженні. *Ветеринарна медицина України*. 1999. № 10. С. 42-44.

24. Мельник П., Гараздюк Г. Заходи щодо підвищення відтворної здатності маточного поголів'я та збереженості молодняка у Чернівецькій області. *Ветеринарна медицина України*. 2000. № 5. С. 9.

25. Приліпко Т. М., Дьяченко Л. С. Вплив згодовування селену на продуктивність та фізіолого-біохімічний стан сухостійних корів. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2000. Вип. 14. С. 84-88.

26. Gutuj B., Stybel V., Darmohray L., Lavryshyn Y., Turko I., Hachak Y., Shcherbaty A., Bushueva I., Parchenko V., Kaplaushenko A., Krushelnytska O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017. Vol. 7(4). P. 589–596.

27. Lavryshyn Y. Y., Gutuj B. V., Palyadichuk O. R., Vishchur V. Y. Morphological blood indices of the Bull in experimental chronic cadmium toxicosis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. Т. 20(88). P. 108–114. doi: 10.32718/nvlvet8820.

28. Донник И. М., Шкуратова И. А., Шушарин А. Д. Влияние экологических факторов на организм животных. *Ветеринария*. 2007. № 6. С. 38-42.

29. Островская С. С., Шаторная В. Ф. Иммунологические аспекты воздействия свинца и кадмия на организм. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2. С. 20–25.

30. Мацинович А. А. Метаболический профиль крови новорожденных телят в зависимости от баланса микроэлементов у коров-матерей. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2005. Вип. 33. С. 179-185.

31. Шевчук Ю. Д., Шевчук М. С., Свідерко Б. Д. До питання нормування мікромінерального живлення тварин в умовах зміненого середовища. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2002. Т. 4, № 2, ч. 5. С. 89-96.

32. Байматов В. Н., Исмагилова Э. Р., Васяев В. А. Состояние здоровья крупного рогатого скота в зоне биогеохимической провинции. *Ветеринария*. 2005. № 1. С. 42-45.

33. Левченко В. І., Достоевський П. П., Сахнюк В. В. Диспансеризація високопродуктивних корів – запорука успішного ведення молочного тваринництва. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2005. Вип. 33. С. 135-143.

34. Долецький С. П. Стан мінерального обміну в організмі лактуючих корів західної геохімічної зони України. *Ветеринарна медицина України*. 2007. № 8. С. 19.

35. Павлов М. Є., Митрофанов О. В., Могільовський В. М. Охорона здоров'я корів і свиней відносно внутрішніх хвороб. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2006. Вип. 40. С. 153-158.

36. Шахов А. Г., Аргунов М. Н., Бузлама В. С. Экологические проблемы здоровья животных и пути их решения. *Ветеринария*. 2003. № 5. С. 3-6.

37. Grymak Y., Skoromna O., Stadnytska O., Sobolev O., Gutyj B., Shalovylo S., Nachak Y., Grabovska, O., Bushueva, I., Denys, G., Hudyma, V., Pakholkiv, N., Jarochoovich, I., Nahirniak T., Pavliv O., Farionik T., Bratyuk V. Influence of "Thireomagnile" and "Thyrioton" preparations on the antioxidant status of pregnant cows. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10(1). P. 122-126.

38. Гутий Б. В., Мурська С. Д., Гуфрій Д. Ф., Харів І. І., Левківська Н. Д., Назарук Н. В., Гайдюк М. Б., Прийма О. Б., Білик О. Я., Гута З. А. Вплив кадмієвого навантаження на систему антиоксидантного захисту організму бугайців. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія*, 2016. Вип. 24(1). С. 96–102.

39. Зубець М. В. Актуальні питання наукових досліджень з фізіології і біохімії сільськогосподарських тварин. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2000. Т. 2, № 2, ч. 2. С. 61-64.

40. Слободян С. О., Гутий Б. В. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. Львів, 2019. Т 21, № 96. С. 141–146.

41. Шарандак П. В. Вплив мінеролу та Е-селену на функціональний стан нирок та печінки вівцематок Луганської області. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки*, 2013. Вип. 68. С. 318–322.

42. Гонський Я. І., Бекус І. Р., Чорна М. В. Вплив комбінації солей Кадмію і свинцю на ліпідні компоненти печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова науково-практична конф: тези доп.* Тернопіль, 2006. С. 151-153.

43. Нефьодова О. О., Білишко Д. В. *Вплив важких металів на морфофункціональний стан печінки (огляд літератури)*. Вісник проблем біології і медицини, 2018. Вип.1 (т. 2). С. 27–30.

44. Левченко В. І., Влізло В. В. *Діагностика, лікування та профілактика хвороб печінки у великої рогатої худоби : метод. рек.* Київ, 1998. 22 с.

45. Максимович І. А. Інформативність окремих показників для діагностики спонтанної гепатодистрофії у кіз. *Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. Львів, 2004. Т.6, № 2, ч.1. С. 59-64.

46. Влізло В. В., Максимович І. А. Етіологія, діагностика та лікування кіз при хворобах печінки. *Ветеринарна медицина України*. 2003. № 12. С. 15-18.

47. Назарук Н. В., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Особливості перекисного окиснення ліпідів у крові бичків, уражених кадмієм та нітритами. *Науково-технічний бюлетень. Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. 2012. Вип. 13, № 3–4. С. 250–253.

48. Максимович І. А. Інформативність окремих показників для діагностики спонтанної гепатодистрофії у кіз. *Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2004. Т.6, № 2, ч.1. С. 59-64.

49. Нефьодова О. О., Задесенец І. П., Гальперин А. І. Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4(3). С. 61–66.

50. Федорук Р. С., Колісник Г. В., Рівіс Й. Ф. Екологічні і біологічні особливості придорожніх ґрунтів і рослин. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 2001. Т.3, № 3. С. 186-191.

51. Смоляр Н. І., Зербіно Д. Д., Скалецька Н. М., Безвушко Е. В. *Стан здоров'я дітей у зоні екологічної катастрофи (м.Соснівка Львівської обл.)*. Довкілля та здоров'я. 2004. № 3. С. 18-23.

52. Романюк В. Л. Особливості поведінки телят з природженим зобом в умовах техногенного забруднення довкілля. *Вісник Білоцерківського державного аграрного університету*. 2006. Вип. 40. С. 174-181.

53. Плодиста Н. І., Осередчук Р. С. Основні шляхи забруднення агроєкосистем кадмієм та його вплив на організм тварин. *Науковий*

вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. 2010. Т. 12, № 3(4). С. 249–254.

54. Козенко О. В., Кравців Р. Й., Демчук М. В. Методичні рекомендації для покращення продуктивних якостей великої рогатої худоби на фермах західних областей України, які зазнали техногенного забруднення. Київ. 2002. 26 с.

55. Кирилів М. В. Оксидативний стрес у білих щурів за умов токсичного впливу іонів кадмію. *Медична та клінічна хімія*. 2013. Т. 15, № 4. С. 74–78.

56. Васерук Н. Я., Паска М. З., Коваль Г. М. Мінеральний склад печінки бугайців при підвищеному кадмієвому навантаженні та застосуванні біологічно активних речовин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2015. Т. 17, № 1(4). С. 165–171.

57. Кравців Р. Й., Марків А. М. Динаміка міді в організмі сухостійних корів і їх телят за підгодівлі біологічно активними речовинами. *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького*. 1999. Вип. 2. С. 15-20.

58. Мельник П., Гараздюк Г. Заходи щодо підвищення відтворної здатності маточного поголів'я та збереженості молодняка у Чернівецькій області. *Ветеринарна медицина України*. 2000. № 5. С. 9.

59. Нечитайло Л. Я. Вміст кадмію і цинку в екосистемі Прикарпаття та вплив кадмієвої інтоксикації на мікроелементний статус організму експериментальних тварин. *Медична та клінічна хімія*, 2018. Т. 20, № 4. С. 60–65.

60. Захаренко М. О., Шевченко Л. В., Михальська В. М. Роль мікроелементів у життєдіяльності тварин. *Ветеринарна медицина України*. 2004. № 2. С. 13-16.

Information about the authors:

Magrelo Nadiia Viktorivna,

Candidate of Veterinary Sciences,

Associate Professor at the Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention

Stepan Gzhyskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv

50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Kozenko Oksana Vitaliivna,
Doctor of Agricultural Sciences,
Professor at the Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Sus Halyna Volodymyrivna,
Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

**IMMUNOPHYSIOLOGICAL ADAPTATION
AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE ORGANISM
OF PIGLETS UNDER CONDITIONS OF OXIDATIVE STRESS
AND THE ACTION OF CORRECTIVE FACTORS**

Martyshuk T. V., Gutyj B. V., Leskiv Kh. Ya.

INTRODUCTION

The introduction of intensive technologies in pig farming involves the early weaning piglets from sows, which leads to stress, disruption of metabolic homeostasis, and increased free radical processes in the body. In addition, during weaning, non-specific changes occur in piglets, which causes the depletion of antioxidant potential and decreases immunobiological reactivity. As a result, a low level of adaptive processes and an immunodeficiency state generate a high degree of diseases and a high percentage of mortality.

Practical and cost-effective new complex drugs have been successfully developed in recent years to prevent the adverse effects of stress while providing the necessary conditions for care and maintenance. The use of substances of natural origin is especially promising in this direction. There are separate reports in the literature about the stimulating effect of milk thistle, fat-soluble vitamins, Selenium, and butaphosphan on the activity of the immune and antioxidant systems in animals. However, these studies are fragmentary, in connection with which there is a need for a detailed study and generalization of this topic. In particular, it is essential to comprehensively investigate the effect of these substances on the antioxidant potential and immune function of the animal body under conditions of oxidative stress.

**1. Physiological, biochemical, and immunological mechanisms
of stress development in piglets of early age and at weaning**

It is known that piglets can only digest the protein and fat of the sow's milk, which is their primary food, until the 20th day¹. Therefore, early weaning (18–31 days) of piglets makes it possible to use the sow more

¹ Панікар І. І. Біохімічні особливості формування поросят першої доби життя. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2013. № 3. С. 129–132.

intensively². However, weaning piglets from the sow is a vital stress factor that negatively affects their body's metabolism and physiological functions. The most significant stress reaction in piglets occurs under conditions of formation of groups for rearing from different nests immediately after weaning from sows at the age of 26 days³. In the first days after weaning, piglets are affected by many unfavorable factors: a change in feeding, moving to another room with a different microclimate, keeping in groups of 20-25 animals from different nests, etc.⁴. During this period, the adaptive protective mechanisms are not fully stabilized and are susceptible to stress⁵.

Stress (from the English Stress – load, tension) is a set of non-specific adaptive (normal) reactions of the body to the influence of various adverse factors. Stress (physical or psychological) disrupts homeostasis, as well as the corresponding condition of the body's nervous system (or the organism as a whole)^{6,7}. According to the literature, the state of stress includes three stages: mobilization of the body's defense forces, resistance, and exhaustion⁸.

The first phase of stress is characterized by developing specific endocrine and lymphatic systems processes and decreasing body temperature, muscle tone, and blood pressure. At the same time, the course

² Головач В. М., Снітинський В. В., Аксьонова Г. В. Стреси сільсько-господарських тварин і птиці. К.: Урожай, 1990. 144 с.

³ Панікар І. І., Ничик С. А. Зміни морфологічних показників периферичної крові поросят першого місяця життя. *Біологія тварин*, 2014. Т. 16. № 4. С. 115–121.

⁴ Голик М. Профілактика стресу в поросят при відлученні. *Журнал ветеринарної медицини*, 2000. № 5. С. 39–41.

⁵ Грабовський С. С. Стреси сільськогосподарських тварин та його наслідки. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2012. Т. 14. № 3 (53). С. 47–58.

⁶ Malisch J. L., Satterlee D. G., Cockrem J. F. How acute is the acute stress response? Baseline corticosterone and corticosteroid-binding globulin levels change 24h after an acute stressor in Japanese quail. *General and comparative endocrinology*, 2010. Vol. 165(2). P. 345–350.

⁷ Martyshuk T. V., Gutyj B. V., Vishchur O. I., Todoriuk V. B. Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive “Butaselmavit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2, № 2. P. 27–30.

⁸ Лукашук Б. О., Слівінська Л. Г. Вплив фітобіотика на показники неспецифічної резистентності поросят у підсисний період. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 2015. Т. 17. № 1 (61). С. 96–100

of physiological processes changes significantly to bring the whole body into a state of “full combat readiness”⁹.

The second stage changes the anxiety response: the metabolism in the body is normalized, the shifts that occurred at the beginning of the adverse impact of the stressor are leveled off¹⁰.

When the protective forces cannot neutralize the impact of stress factors on the body and reserve capabilities are exhausted, the third stage of stress occurs, leading to exhaustion. This stage is characterized by various dystrophic processes, the breakdown of proteins and fats in tissues, and a sharp decline in body weight. The long-term effect of the stress factor leads to irreversible changes in metabolism, disruption of adaptation mechanisms, and often to the animal's death¹¹.

In conditions of oxidative stress, there is an increase in the intensity of radical formation, which leads to the growth in the processes of peroxide oxidation of lipids¹². Peroxide oxidation at almost all stages of its course forms many active products that result from the interaction of free radicals both among themselves and with biological macromolecules. It is important to highlight that the raised formation of primary free radicals is a side effect of the increased intensity of biochemical reactions in response to the action of the stress factor – weaning from the sow¹³.

The most vital biochemical mechanism that affects the reduction of resistance and the occurrence of oxidative stress at these moments of life is the sharp and long-term activation of free radical oxidation and the formation and accumulation in the body of products of oxidative modification of lipids and proteins¹⁴.

⁹ Довгій Ю. Ю., Фещенко Д. В. Спосіб визначення стрес-статусу свиней. *Тваринництво України*, 2002. № 9. С. 7–9.

¹⁰ Камрацька О. І., Стояновський В. Г. Стан імунних структур кишечнику поросят за дії стресу у період відлучки. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2012. Вип. 13, № 1–2. С. 395–398.

¹¹ Маркович Д. Стресс-факторы в современном свиноводстве. *Ветеринария сельскохозяйственных животных*, 2008. № 10. С. 18–20.

¹² Стояновський В. Г., Мацюк О. І., Коломієць І. А. Шляхи підвищення адаптаційних можливостей організму поросят в умовах технологічного стресу. *Сільський господар*, 2013. № 11–12. С. 21–25.

¹³ Чумаченко В. В. Стресовий стан у поросят в залежності від віку їх відлучення від свиноматок. *Вісник Державної агроекологічної академії України*. Житомир, 2001. № 2. С. 55–56.

¹⁴ Гуніна Л. М., Олійник С. А. Оксидативний стрес і його роль в канцерогенезі. *Фізіол. журн.*, 2006. Т. 52. № 4. С. 78–89.

The primary way of destroying the lipid part of the membrane is the addition of oxygen to the phospholipid molecule, as a result of which they become more polarized, phospholipid hydroperoxides are grouped in the membrane layer, thus forming through channels, the so-called peroxide clusters¹⁵. As an outcome, there is delamination of the lipid bilayer of membranes, which disrupts the functioning of membrane enzymes.

Swelling and lysis of mitochondria and microsomes, dysfunction of organelles, destructuring of deoxyribonucleic acid, polymerization of proteins, and rupture of their polypeptide chain¹⁶ are observed.

Free radical processes also occur in other essential macromolecules: proteins, polysaccharides, and nucleic acids¹⁷.

Oxidative stress is classified as an imbalance of the redox balance in the cell, associated either with excessive formation of reactive oxygen species or with a malfunction of the antioxidant defense system¹⁸. Their direct effect mediates reactive forms of oxygen and nitrogen on biomolecules (lipids, proteins, and nucleic acids) and the activation of pro-inflammatory cascade signals, which subsequently lead to the activation of immune reactions¹⁹.

Under the influence of free radicals, sulfhydryl groups are oxidized very quickly, which is important since many substances that contain free SH-groups function in the body, including more than 100 enzymes that

¹⁵ Карповський П. В., Карповський В. В., Данчук О. В. і ін. Вплив кортико-вегетативних регуляторних механізмів на показники фагоцитозу та рівень циркулюючих імунних комплексів у свиней за умов дії технологічного подразника. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2015. Вип. 16, № 2. С. 29–36.

¹⁶ Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. Кам'янець-Подільський: Абетка. 2006. 192 с.

¹⁷ Данчук О. В. Вплив технологічного стресу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у організмі поросят різних типів ВНД. XIX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка, м. Львів, 24–26 травня 2015 року: тези доповіді. К., 2015. С. 128.

¹⁸ Cruzen S. M. et al. Temporal proteomic response to acute heat stress in the porcine muscle sarcoplasm. *Journal of Animal Science*, 2017. Т. 95. № 9. P. 3961–3971.

¹⁹ Данчук О. В. Індекси інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у свиней різних типів вищої нервової діяльності за технологічного стресу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2017. № 1. Вип. 18. С. 24–29.

participate in the conduction of nerve impulses, tissue respiration, muscle contraction, cell membrane permeability, metabolism²⁰.

The most crucial biochemical mechanism that affects the reduction of resistance and the occurrence of oxidative stress in piglets after weaning is a sharp and long-term activation of free radical oxidation and the formation and accumulation in the body of products of oxidative modification of lipids and proteins. Adaptive restructuring in the body of newborn piglets, which is associated with adaptation to new living conditions and nutrition, ends by the age of 2 months with the formation of a fully functioning enzymatic and non-enzymatic link of the antioxidant system, which controls and maintains a stationary level of free radical processes and establishes an oxidant-antioxidant balance²¹.

Lipid peroxidation products are highly toxic due to their high oxidizing capacity. In addition, LPP products can cause oxidation of many organic substrates of different chemical natures²². Excessive activation of these processes disrupts the structures of lipid membranes. It has a toxic effect on tissues, resulting in increased lysis of biological structures, oxidation of sulfhydryl groups of proteins, structural changes, and damage to the cardiovascular system, lungs, and digestive tract²³.

The formation of a large number of reactive oxygen species causes damage to individual structures of biomolecules and biological membranes. Also, it contributes to disrupting their barrier, receptor, and catalytic functions²⁴. As a result, there are changes in the work of tissues and organs. Furthermore, it leads to the destabilization of homeostasis in the animal body and the development of diseases. The action of oxidative

²⁰ Дубиніна О. Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків. *Мед. хім.*, 2001. Т. 3. № 2. С. 5–12.

²¹ Камрацька О. І., Стояновський В. Г., Соколовський В. М. Стан резистентності організму поросят та способи його корекції при відлучці. *Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету*, 2012. № 2. С. 148–150.

²² Снітинський В. В., Шах А. Є., Іскра Р. Я., Микитин Ю. В. Вплив техногенного стресу на фізіологічний стан тварин і активність антиоксидантної системи. *Фізіол. журн.*, 2002. Т. 48. № 2. С. 191–196.

²³ Мартишук Т. В. Стан глутатионової системи антиоксидантного захисту організму щурів за умов отруєння тетрахлорметаном. *Матеріали щорічної науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин»* 16 червня 2016 року. Київ, 2016. С. 52–53.

²⁴ Brambilla G., Civitareale C., Ballerini A., Fiori M. et al. Response to oxidative stress as a welfare parameter in swine. *Redox Rep.*, 2002. № 7. P. 159–163.

stress also plays an essential role in disorders of metabolism and functions of the liver, kidneys, and brain²⁵.

As an effect of early weaning, stress reduces the growth intensity of piglets and the activity of bone marrow cells, the number of erythrocytes, and the level of thyroid hormones in the blood²⁶. In addition, in the body of piglets, the mass of internal secretion glands increases due to the effects of stress, and their structure undergoes morphological changes²⁷. Hormones of the adrenal cortex play a key role in developing stress syndrome in piglets. The suppression of immune processes in piglets against the background of the body's stress reaction is due immunotropic effect of glucocorticoids. They also contribute to strengthening the catabolism of proteins and fats, increasing the sugar content in the blood and glycogen in the liver, suppressing the formation of antibodies, and disrupting cellular immune reactions²⁸. In the development of adaptive reactions during weaning, biological mechanisms are involved with full mobilization of the functional reserve, an increase in the level of catecholamines, corticosteroids, and mediators, which is accompanied by a violation of the nitrogen balance in the body, enzymopathy and endotoxemia²⁹.

The weaning of piglets is accompanied by an increase in the sympathoadrenal and hypothalamic-adenohypophysis-adrenocortical systems; during this period, piglets are susceptible to external stimuli. In addition, weaning piglets at the age of 20th days leads to a decrease in total

²⁵ Junghans P., Beyer M., Derno M., Petzke K. J., Küchenmeister U., Hennig U., Jentsch W., Schwerin M. Studies on persisting effects of soy-based compared with amino acid-supplemented casein-based diet on protein metabolism and oxidative stress in juvenile pigs. *Arch Anim Nutr*, 2007, Vol. 61. P. 75–89.

²⁶ Іванов В. О. і ін. Вплив стресосхильності свиней на їх продуктивність. *Свинарство*, 2013. № 63. С. 12–18.

²⁷ Іскра Р. Я., Бучко О. М. Вплив мікроелементів на антиоксидантну систему поросят раннього віку. *Біологія тварин*, 2000. Т. 2(1). С. 100–105.

²⁸ Єфімов В. Г., Костюшкевич Л. К., Ракитянський В. М., Лісничка О. М. Стан природної резистентності поросят після відлучення за згодовування кормової добавки з торфу. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2013. Вип. 14, № 3-4. С. 205–209.

²⁹ Lv M., Yu B., Mao X., Zheng P., He J., Chen D. Responses of growth performance and tryptophan metabolism to oxidative stress induced by diquat in weaned pigs. *Animal*, 2012, Vol. 6. P. 928–934.

protein content and its fractions. It is due to a violation of amino acid metabolism in the intestine after weaning³⁰.

Many authors indicate a disturbance in the balance between pro-oxidant phagocytic Kupffer and antioxidant liver endothelial cells of piglets when weaned from the sow³¹.

Weaning stress affects structural changes and active immune responses. A lowering in the level of humoral factors of resistance in animals under stress is due to the activation of catabolic processes. It was established that the bactericidal and lysozyme activity of blood serum decreases in piglets at weaning. A reduction in the phagocytic activity of neutrophils has also been established³².

The weaning of piglets from sows affects the cellular link of the immune system, namely the number of T- and B-lymphocytes in the blood and their functional activity. It was established that the total number of T-lymphocytes in the blood of piglets on the 6th and 14th day after weaning was lower ($P < 0.05$) than before weaning. Under these conditions, the total number of T-lymphocytes with a low density of receptors in the indicated research periods was also less ($P < 0.05$) than before weaning. The obtained research results indicate the inhibitory effect of oxidative stress, which piglets receive at weaning, on the number and functional activity of blood T-lymphocytes³³.

Thus, weaning piglets from sows has an immunosuppressive effect on T-cell immunity and functional activity³⁴.

In the blood of piglets on the day of weaning and on the 5th day after weaning, a significantly lower ($p < 0.05$) number of B-lymphocytes with

³⁰ Kanitz E., Otten W., Tuchscherer M. Central and peripheral effects of repeated noise stress on hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis in pigs. *Livest. Prod. Sci.*, 2005. Т. 94. Р. 213–224.

³¹ Федоров Ю. Н., Верховский О. А., Орлянкин Б. Г., Алипер Т. И., Сидоров М. А. Иммунный статус поросят в хозяйствах промышленного типа. *Ветеринария*, 2006. № 6. С. 18–21.

³² Попов В. С., Самбуров Н. В., Зорикова А. А. Этиологические особенности иммунодефицитов у свиней в условиях промышленной технологии. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*, 2016. № 4. С. 63–67.

³³ Салига Н. О., Бучко О. М., Сварчевська О. З., Максимович І. Я. Показники Т-клітинного імунітету поросят за умов введення біологічно активної добавки. *Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок*, 2012. Вип. 13, N 3/4. С. 335–338.

³⁴ Маслянюк Р. П., Гутий Б. В., Сілантьєва Т. З. Чинники розвитку вторинного імунodefіциту і його корекція. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького*, 2013. № 3–1. Т. 15. С. 199–203.

increased avidity was found than in the blood of piglets before weaning from the sow³⁵.

The development of the immune system in piglets depends on the mother's organism. After all, the higher the indicators of immunobiological reactivity of the sows, the higher they are in newborn piglets. Furthermore, there is a positive correlative relationship between antibody titers in the mother's blood and colostrum on the one hand and with antibody titers in the colostrum and newborns on the other. Weaning piglets at one month is also a stress factor because it deprives piglets of an essential factor of immune protection, IgA. The total synthesis of Ig and the formation of the immune system of piglets occurs before the age of 45–60 days³⁶.

According to the obtained results, the immunodeficient state of piglets under oxidative stress was found. It was characterized by a decrease in the titer of normal antibodies, the immunoregulatory index, and the index of completion of neutrophil phagocytosis³⁷.

Stoyanovskiy V.G. established that during the period of weaning from the sow and group housing with a change in the structure of the diet, a weakening of the humoral link of the non-specific resistance of the organism of piglets was researched. It was accompanied by a decrease in LASK, and BASK, an increase in FA, and FI of blood neutrophils, and the growth in the CIC content in a period of weaning and for 14 days after it³⁸.

The resistance of piglets to infectious agents during weaning is determined by the state of their natural resistance, which decreases when adaptive reactions are impaired. When young pigs are unprepared and violate the rules of weaning from the sow, their immune reactivity sharply

³⁵ Огородник Н. З., Віщур О. І., Кучин І. В., Рацький М. І. Активність Т- і В-клітинної ланки імунітету поросних свиноматок та їх поросят за дії препаратів Ліповіт та Тривіт. *Біологія тварин*, 2012. Т. 14. № 1-2. С. 108–113.

³⁶ Віщур О. І., Ушкова Ю. Ф. Формування Т- і В-клітинної ланки імунітету у поросят раннього віку за дії препарату “Інтерфлок”. *Біологія тварин*, 2009. Т. 11. № 1-2. С. 282–287.

³⁷ Карпуть І. М. Бабина М. П., Николадзе М. Г., Бабина Т. В. Диагностика и профилактика возрастных и приобретенных иммунных дефицитов. *Весті Нацыянальная акадэмі навук Беларусі*, 2005. № 1. С. 67–70.

³⁸ Стояновський В. Г., Мацюк О. І., Колотницький В. А., Коломієць І. А., Камрацька О.І. Стан неспецифічної резистентності організму поросят у різні стресорні періоди онтогенезу при включенні в раціон добавок «В-глюкан» та «Біовір». *Науковий вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*, 2015. Т. 17, Ч. 2. С. 162–168.

reduces, causing piglets to suffer from colienterotoxemia, gastroenteritis, and bronchopneumonia³⁹.

Therefore, the problem of reducing the general immunobiological resistance of piglets after weaning, associated with changes in indicators of cellular and enzyme activity of the blood, the function of the body's antioxidant system, and hormonal regulation of the stress state, made it necessary to search for new drugs and feed additives, to improve the activity of the protective systems of the piglets' body.

2. Antioxidants and inhibitors of free radical processes

The intensity of free radical peroxide oxidation in the body of animals depends on the concentration of oxygen in the tissues and on the activity of enzymatic and non-enzymatic systems. Peroxisomes and bioantioxidants comprise the system of antioxidant protection of the animal body. This system regulates the intensity of free radical formation and neutralizes peroxidation products. Its main task is to balance the intensity of radical formation and the body's needs for physiological and biochemical amounts of oxygen radicals and their derivatives. The antioxidant defense system also takes part in the synthesis of biologically active substances that regulate the permeability of cell membranes⁴⁰.

Many authors^{41,42} conditionally divide the antioxidant protection system into enzymatic and non-enzymatic links. The first link of the antioxidant protection system includes: superoxide dismutase (SOD), catalase (KT), glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR), glutathione transferase (GT), and other enzymes. The second link of the

³⁹ Кокарев А. В. Формування фагоцитарної ланки імунітету поросят у ранньому постнатальному онтогенезі та її корекція препаратом "Імунолак" у ланцюзі мати-плід-новонароджений. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 2015. Вип. 31. Ч. 2. С. 89–94.

⁴⁰ Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2019. Т. 20, № 2. С. 317–324

⁴¹ Лавришин Ю. Ю., Вархоляк І. С., Мартишук Т. В., Гута З. А., Іванків Л. Б., Паладійчук О. Р., Мурська С. Д., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2016. Т. 18, № 2. С. 100–111.

⁴² Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 1997. Т. 82. P. 291–295.

antioxidant system includes glutathione, fat-soluble vitamins A, E, and K, water-soluble vitamins C and PP, biogenic amines, carotenoids, sterols, ubiquinone.

According to the mechanism of action, the antioxidant protection system is divided into indirect and direct. The mediated system of antioxidant protection includes inhibitors of the generation of oxygen radicals and activators of free radical reactions, as well as inhibitors of phospholipases, activators of the synthesis of enzymes and compounds with an antioxidant effect. The direct ones include SOD, catalase, peroxidase, glutathione transferase, vitamins A, E, C, ubiquinone, triol compounds, β -carotene, nicotinic acid and others⁴³.

Depending on which part of the metabolism the action of free radical peroxide oxidation is aimed at, the system of antioxidant protection of the animal body is conditionally divided into four groups⁴⁴.

The first group includes fat-soluble endogenous antioxidants, namely tocopherols, retinol, and provitamins of group A (α -, β -, γ -carotenes), calciferol, phylloquinone, ubiquinones, some steroid hormones. The antioxidant effect of these compounds is due to a decrease in the amount of free oxygen in the cell by activating its utilization, increasing the activity of oxidation and phosphorylation processes, and the ability to restore lipid radicals⁴⁵.

The second group includes superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, as well as methionine, cysteine and others. They prevent excessive formation of reactive oxygen species and participate in the non-radical decomposition of lipid peroxides. The third group of the antioxidant protection system is represented by glutathione peroxidase and glutathione transferase. The first enzyme of this group catalyzes the breakdown of lipid hydroperoxides in a non-radical way using reduced

⁴³ Данчук О. В. Активність каталази та супероксиддисмутази у еритроцитах свиней різних типів ВНД за технологічного стресу. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 2015. Вип. 7 (37). С. 33–36.

⁴⁴ Беленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Коваленко С. І. Антиоксидантна система захисту організму (огляд). *Современные проблемы токсикологии*, 2002. № 3. С. 29–31.

⁴⁵ Бучко О., Степченко Л. Вільнорадикальні процеси й антиоксидантна система організму свиней за дії гумінової добавки. *Вісник Львівського університету. Сер.: біологічна*, 2014. Вип. 64. С. 90–96.

glutathione. Glutathione transferase is an essential component of the detoxification system of toxic metabolites and xenobiotics⁴⁶.

The fourth group is represented by ceruloplasmin, which oxidizes Fe²⁺ to Fe³⁺, oxygen without forming free radicals, and protein transferrin, which binds and transports Fe³⁺ ions in the bloodstream.

There is also a classification based on antioxidants' physical and chemical properties. Thus, for the effective disposal of lipid peroxidation products in the hydrophilic and hydrophobic part of the cell, there are water- and fat-soluble antioxidants, namely: ascorbic, nicotinic, and other acids, cysteine, glutathione, lipoic acid, ceruloplasmin, polyphenol, flavonoids, transferrin, urea, and as well as Selenium and many other compounds. Fat-soluble antioxidants include phospholipids, tocopherols, vitamins of group K, retinol, some steroid hormones, ubiquinone, etc.⁴⁷.

Each component of antioxidant protection is necessary to perform its unique function at different stages of the oxidation process. All these numerous components of the cell create a complex hierarchical antioxidant protection system. They interact with each other and collectively ensure the maintenance and preservation of redox homeostasis under the influence of stressors of various natures⁴⁸.

The mechanism of action of the antioxidant defense system of the animal organism during the development of oxidative stress consists in their interaction with products and initiators of peroxide oxidation, that is, with radicals R, ROO, with active forms of oxygen, hydroperoxides of

⁴⁶ Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V., Paziuk I. S., Levkivska N. D., Romanovych M. S., Drach M. P., Lisnyak O. I. (2019). The effect of cadmium loading on the activity of the enzyme link of the glutathione system of bull organism. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 2019. Т. 21, № 95. Р. 107–111.

⁴⁷ Мартишук Т. В., Гутий Б. В. Вплив кормової добавки “Бутаселмевіт-плюс” на антиоксидантний статус організму щурів за умов оксидативного стресу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки*, 2019. Т. 21, № 90. С. 76–81.

⁴⁸ Данчук А. В., Карповский В. И., Постой Р. В. Активность системы антиоксидантной защиты в организме свиней разных типов высшей нервной деятельности при технологическом стрессе. Современный технологический сельскохозяйственного производства: XX Международная научно-практическая конференция, г. Гродно, 11 мая 2017 года: тезисы доклада. Гродно, 2017. С. 31–33.

fatty acids, catalysts of peroxide oxidation – metal ions of variable valency⁴⁹.

Thus, based on existing ideas about the mechanism of free radical reactions in the body, the entire antioxidant defense of the body can be conditionally divided into three groups⁵⁰:

- fat-soluble endogenous antioxidants;
- antioxidant enzymes;
- low- and high-molecular compounds containing thiol and Selen groups.

Summarizing this section, we concluded that one of the critical tasks of protecting the animal body from the development of oxidative stress is assigned to the antioxidant defense system. It maintains a balance between the intensity of the formation of free radicals and the body's needs in the physiological and biochemical aspects of the action of oxygen radicals and their derivatives. Furthermore, it synthesizes biologically active substances that regulate the permeability of biological membranes and controls and inhibits all stages of free radical reactions.

3. The physiological role of colostrum in the formation of the immune system of piglets

The colostrum plays an essential role in the early postnatal period of the ontogenesis of piglets. The colostrum's primary function is to start newborns' immunological and trophic adaptation mechanisms during the transition from intrauterine to environmental development. Colostrum is a viscous, thick substance of yellow color, with a salty taste and a specific smell, which is secreted by the mammary glands of sows at the end of pregnancy and the first 2-3 days after childbirth. Early colostrum production in piglets is a fundamental biological law that ensures the

⁴⁹ Мартишук Т. В., Гутий Б. В., Віщур О. І. Показники функціонального та антиоксидантного стану печінки щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки*, 2018. Т. 20, № 89. С. 100–107.

⁵⁰ Лавришин Ю. Ю., Вархоляк І. С., Мартишук Т. В., Гута З. А., Іванків Л. Б., Паладійчук О. Р., Мурська С. Д., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2016. Т. 18, № 2. С. 100–111.

necessary physiological norm of postnatal development⁵¹. At birth, piglets have no immunity to any of the diseases. However, when feeding colostrum in the body of newborn piglets, the immune system is formed, and so-called passive immunity is produced (immunity acquired without transmission of the disease). In the first hours of life, newborn piglets receive the maximum antibodies, which are natural protective factors and resemble passive oral immunization. Some of the antibodies enter the sow's colostrum from the blood, and the other is produced by plasma cells of the mammary gland⁵².

It has been proven that when antigens are injected directly into the mammary gland, a high titer of these antibodies can be obtained in the colostrum. Their accumulation in the mammary gland and their appearance in colostrum is observed before farrowing, and already at the colostrum stage of the lactation period, their number is large, compared to their content in milk⁵³.

Immunoglobulins are one of the most critical immunobiological components of colostrum. They provide newborn piglets with passive immune protection. The most significant amount of immunoglobulins is contained in colostrum, secreted immediately after farrowing. Over time, their number decreases. With colostrum, newborn piglets receive up to 30 g of protein, 45–50% of which is γ -globulins, mainly IgG. Most immunoglobulins are contained in the first portions of colostrum. That is why, to acquire passive immunity, piglets must receive a sufficient amount of it immediately or within two hours after birth. There are three main classes of immunoglobulins in colostrum: IgG, IgA, and IgM, which create local immune protection in the digestive tract and ensure the formation of colostral immunity. In the colostrum of animals, the content of class G immunoglobulins prevails over Ig A and M, as they are more efficiently transported to mammary glands and alveolar epithelium, the

⁵¹ Ferrari C. V., Sbardella P. E., Bernardi M. L., Coutinho M. L., Vax Jr. I. S., Wentz I., Bortolozzo F. P. Effect of birth weight and colostrum intake on mortality and performance of piglets after cross-fostering in sows of different parities. *Prev. Vet. Med.*, 2014. № 114. P. 259–266.

⁵² Дацьків О. М., Кравців Ю. Р., Кравців Я. С., Маслянюк Р. П. Захисні фактори секретів молочної залози та імунітет новонароджених. *Науковий вісник ЛДАВМ ім. С.З. Гжицького*, 2001. Т. 3, № 4. Вип. 3. С. 133–142.

⁵³ Кокарев А. В., Масюк Д. М. Динаміка факторів неспецифічного імунного захисту у молозиві свиноматок за дії препарату “Імунолак”. *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК*, 2014. Т. 2, № 1. С. 75–80

cells of which have a higher density of Fc- γ receptors. It should be noted that IgG is the main immunoglobulin of colostrum and accounts for 80% of the total number of colostral antibodies⁵⁴. The maximum level of IgG in the blood of piglets is reached a few hours after birth, the value of which is ensured: first, by the amount of colostrum consumed in the first hours of life; secondly, by the concentration of immunoglobulins in colostrum, and thirdly, by the ability to absorb them in the intestine⁵⁵. The ability of the intestinal epithelium of piglets to absorb and transport immunoglobulins in unchanged form into the blood is maximally expressed in the first 5–6 hours after birth. Own immunoglobulins in the body of piglets begin to be synthesized only on the 7-14th day of life, and their central synthesis occurs from 3-4 weeks of age. Class M immunoglobulins are the first to be synthesized in the piglets' body and do not depend on maternal immunoglobulins. They have a high molecular weight and are the first to react to infection or pathogenic bacteria. The secretory form of class A immunoglobulins plays an important role in forming local immune protection since this class is synthesized locally in the mucous membranes of animals⁵⁶.

One of the main immunobiological components in the colostrum of sows, along with immunoglobulins, is lysozyme, which is found in colostrum as a free dissolved protein. Lysozyme plays an essential role in the formation of colostral immunity at the local and general levels. The antibacterial properties of lysozyme are due to its ability to destroy the cell walls of bacteria. It has antibacterial activity, has an immunomodulatory, anti-inflammatory, and antitoxic effect, and stimulates the processes of regeneration and erythropoiesis by hydrolysis. In combination with complement proteins and secretory IgA, lysozyme is part of non-specific local immune protection mechanisms. N-acetylmuramidase enhances the degree of bactericidal activity of class M immunoglobulins and activates the bactericidal properties of class A immunoglobulins, since the latter is not active in the absence of lysozyme. Lysozyme plays the role of an

⁵⁴ Koenders K. Lactation of sows and the importance of colostrum for piglets. *Promising Swine: Theory and Practice*, 2012. № 1. P. 18–24.

⁵⁵ Лич І. В., Карпов О. В., Пекло Г. О., Пекло А. О. Імунологічні властивості молозива. *Харчова промисловість*, 2014. № 16. С. 28–32.

⁵⁶ Масюк Д. Н. Сухаренко Е. В., Недзвецкий В. С., Кокарев А. В., Максимов В. И. Влияние препарата «Иммунолак» на уровень факторов неспецифической иммунной защиты молозива свиноматок. *Вестник АПК Ставрополя*, 2016. № 1 (21). С. 66–72.

antibacterial barrier in the body of newborns, especially in places of contact with the external environment⁵⁷.

In the first stages of post-embryonic development, the cellular link of the immune system is most pronounced in piglets. However, it should be noted that the number of lymphocytes with immunoglobulin receptors is 2-3 times less than in adult animals. Colostrum helps increase phagocytosis in piglets. Phagocytic activity in piglets stabilizes from the month of age when the body synthesizes its protective factors. The indicators of phagocytosis from birth to 8 months of age increase by 1.2–2.4 times, and phagocytic activity by 3.5 times⁵⁸.

According to⁵⁹, leukocytes in the mammary gland and colostrum increase during farrowing and decrease in the first hours of lactation. After sucking colostrum, the number of leukocytes in the blood of newborn piglets increases by 1.5-2 times due to lymphocytes. Lymphocytes and macrophages of the first portions of colostrum have the most incredible migration capacity and cytochemical reactivity of bactericidal systems.

An important component of colostrum is abzyme proteins, which have an immunoprotective and adaptogenic effect and increase the body's resistance to infectious diseases. Abzymes are monoclonal antibodies with catalytic activity.

Compared to milk, colostrum has increased acidity and a higher content of dry matter, especially proteins (albumins and globulins), fats, and minerals⁶⁰.

Protein metabolism and development of the immune system in newborn piglets depend on the mother's organism. The higher the indicators of immunobiological reactivity in the sow, the higher they are in newborn piglets. It should be noted that in sows that have become

⁵⁷ Холод В. М. Иммуноглобулины молозива и пассивный иммунитет новорожденных животных. *Сельскохозяйственная биология*, 1983. № 6. С. 127–132.

⁵⁸ Рацький М. І., Віщур О. І. Вплив гамма-глобулінів на фагоцитарну та лізоцимну активність і вміст циркулюючих імунних комплексів сироватки крові поросят після відлучення від свиноматки. *Біологія тварин*, 2008. Т. 10. № 1. С. 300–303.

⁵⁹ Пукало Л. Я., Масляно Р. П., Божик Л. Я. Імунні фактори молозива та протинфекційний захист поросят. *Науковий вісник Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2008. Т. 9., № 3(34). Ч. 1. С. 142–145.

⁶⁰ Жукорський О. М. Вплив сезону отелення корів породи абердин-ангус на склад молозива та гормональний профіль крові телят. *Розведення і генетика тварин*, 2009. Вип. 43. С. 122–130.

pregnant for the first time, the immune system undergoes much more significant changes than in sows that have given birth many times. They have a significant decrease in the leading indicators of the immune system's cellular and humoral links, especially in the second half of pregnancy and during childbirth. Therefore, piglets obtained from sows that have given birth many times have higher viability⁶¹.

Another important protective component of colostrum, which is characterized by an immunological effect, is lactoperoxidase. It is a protein element of the antimicrobial protection of the newborn, which has bactericidal properties. It simultaneously stimulates the increase in the number of beneficial bacteria in the body and counteracts the growth of pathogenic ones. Lactoperoxidase catalyzes the oxidation of thiocyanates with hydrogen peroxide and forms intermediate products with a bactericidal effect against many harmful microorganisms. Namely, it destroys streptococci and enterococci. Morphological changes in the immune structures of the intestine are caused by the entry of substances from the colostrum that stimulate the transformation of their tissue components. It has been established that the normal intestinal microflora plays an equally important role, which is a constant inducer of irritation for the intestinal immune system and creates a barrier for pathogenic microbes⁶².

The biological role of trace elements is that, as part of metal-dependent enzymes and vitamins, they participate in the metabolism of proteins, fats, and carbohydrates and also create a short-term electromagnetic field in the cell, which induces the biosynthesis of nucleic acids from which proteins are formed. They are necessary for the growth and productivity of pigs. At the biochemical level, trace elements support the acid-alkaline balance in the blood and the osmotic pressure of cellular and intercellular fluids. In

⁶¹ Замазій А. А., Камбур М. Д., Піхтірєва А. В. Енергетична цінність молозива та молока свиноматок з різними типами вищої нервової діяльності. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 3(2). С. 87–91.

⁶² Стояновський В. Г., Камрацька О. І., Колотницький В. А., Коломісць І. А. Нормалізація складу мікрофлори кишечника поросят пробіотиками в період відлучення. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 3(57), Ч. 1. С. 315–319.

addition, trace elements induce nerve excitability and muscle contractility⁶³.

Zamazii A.A. and co-authors⁶⁴ established that the energy value of 1 liter of colostrum from sows with different types of higher nervous activity ranges from 1362.90±65.65 to 1259.60±24.73 kcal. Colostrum obtained from sows with intense, balanced, mobile, and inert types of higher nervous activity was characterized by the highest energy value.

Kambur M. D. and co-authors⁶⁵ established that the colostrum of sows, compared to milk, has a higher concentration of phospholipids (total fraction) by an average of 1.06-1.17 times.

Colostrum affects the metabolism and endocrine status of newborns. Colostrum ensures the “cancellation” of birth stress and the restructuring of the neuroendocrine system to a favorable mode of activity, which is necessary for strengthening the processes of plastic metabolism and the formation of natural resistance mechanisms⁶⁶.

Therefore, colostrum for newborn piglets is the main source that not only satisfies all the energy needs of the piglets' body but also provides them with a set of immunobiological components specific to antigenic structures of exogenous origin with which their mother's body was in contact. In addition, newborn piglets need to consume colostrum in the first hours of life, as colostrum is characterized by high immunobiological properties, the level of which decreases during the first hours of lactation.

4. Effectiveness of feed additives for sows and piglets

The prevention of harmful effects of stress includes the implementation of a complex of organizational, economic, and special measures, which include in the system the accepted technologies of obtaining, growing, and

⁶³ Єфімов В. Г., Ракитянський В. М. Показники клітинного імунітету поросят на дорощуванні за впливу гумату натрію, бурштинової кислоти і мікроелементів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології імені С.З. Гжицького*, 2015. Т. 17. № 3 (63). С. 32–37.

⁶⁴ Замазій А. А., Камбур М. Д., Піхтірьова А. В. Енергетична цінність молозива та молока свиноматок з різними типами вищої нервової діяльності. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології ім. Гжицького*, 2013. Т. 15. № 3(2). С. 87–91.

⁶⁵ Камбур М. Д., Замазій А. А., Піхтірьова А. В. Склад молозива та молока свиноматок різних типів вищої нервової діяльності та його енергетична цінність. *Вісник Сумського національного аграрного ун-ту: науковий журнал. Ветеринарна медицина*, 2013. Вип. 2 (32). С. 16–20.

⁶⁶ Корзенников С. Ю. Клеточный состав молозива свиноматок. *Иппология и ветеринария*, 2016. № 1 (19). С. 70–74.

using animals and are aimed at reducing the negative effects of the adverse effects of stress factors on the animal body⁶⁷.

Piglets are weaned gradually. In 7-10 days, the young are accustomed to the feed they receive after weaning. At the same time, the content of vitamins, macro- and microelements, and other biologically active substances is increased in the diet by 20-30%. 2-3 days before weaning, the access of piglets to sows is reduced⁶⁸.

One of the conditions for obtaining high-quality livestock products is using biological-vitamin-mineral feed additives, which contain all the necessary biologically active substances, eliminating their deficiency in feed and acting as catalysts of metabolic processes in the pig's body. Their rational use in feeding pigs significantly grows the coefficients of digestion and assimilation of feed nutrients, increasing the productivity and preservation of animals.

L.O. Tarasenko's studies proved the positive effect of a pectin-containing feed additive at an optimal dose of 0.3 g/kg of live weight for 30 days on the normalization of metabolic processes, the level of mineral and protein metabolism, and the morphological composition of the blood of piglets⁶⁹.

Feeding a pectin-containing feed supplement to piglets affected: indicators of their growth intensity, the biological value of meat and the morphological composition of piglets' blood, and an increase in blood hemoglobin.

D. V. Yefremov and S. V. Horb developed recipes for protein-vitamin-mineral supplements for growing piglets, taking into account the nutritional value of local fodder raw materials in the south of Ukraine, and studied their effect on productivity, metabolic processes, and the health of piglets. They established a positive effect of the feed additive on metabolic processes. When using a protein-vitamin-mineral supplement, feed

⁶⁷ Карсунський О. Й., Гарбажій К. С. Вплив природної кормової добавки на динаміку живої маси свиней на відгодівлі. *Вісник аграрної науки Причорномор'я*, 2018. Вип. 4. С. 112–117.

⁶⁸ Данчук В. В. Шляхи підвищення продуктивності свинарства. *Тваринництво України*, 2000. № 7–8. С. 2–3.

⁶⁹ Тарасенко Л. О. Ефективність застосування кормової добавки пектиновмісної поросяткам на дорощуванні. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2014. № 2. С. 112–115.

conversion per unit of production improves, and the intensity of animal growth increases by 6-11%⁷⁰.

Feeding a three-component enzyme preparation and a protein-vitamin mineral supplement PKD-10 when fattening pigs protects deficient protein feed without a negative impact on the productivity and digestibility of the primary nutrients, as well as slaughter indicators⁷¹.

In the conditions of industrial pig farming, the effectiveness of using humic preparations based on peat has been proven. It has been established that feeding piglets with a feed supplement made from peat "TorVet" during the post-weaning period lead to an increase in the level of their natural resistance after weaning. It is characterized by a rise in the number of erythrocytes, a decrease in the lymphocyte index, and an increase in the differentiation of T- and B-lymphocytes⁷².

L.M. Stepchenko and co-authors used Teravit peat additive for piglets after weaning. They established that this supplement stimulates their weight gain in the post-weaning period and improves the physiological condition of piglets after weaning, which is associated with several mechanisms, namely⁷³:

- adsorption of toxic compounds that are formed in the intestines during stress due to the peat itself, which has a high sorption capacity;
- stimulation of erythropoietic processes and reduction of the functional load on the liver, in particular, due to the stimulation of antioxidant protection mechanisms due to the presence of trace elements.

⁷⁰ Єфремов Д. В., Горб С. В. Білково-вітамінно-мінеральні добавки на основі місцевої кормової сировини півдня України для поросят на дорощуванні. *Науковий вісник "Асканія-Нова"*, 2012. Вип. 5(2). С. 230–236.

⁷¹ Огороднічук Г. М. Ефективність використання ферментних препаратів і кормової добавки ПКД-10 в годівлі свиней. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Сільськогосподарські науки*, 2016. Т. 18, № 2. С. 163–167.

⁷² Єфімов В. Г., Костюшкевич К. Л., Ракитянський В. М. Вплив ТорВету на біохімічні показники крові поросят під час відлучення. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок*, 2012. Т. 13. № 1-2. С. 209–212.

⁷³ Степченко Л. М., Єфімов В. Г., Ракитянський В. М., Костюшкевич К. Л., Лосева Є. О. Вплив кормової добавки з торфу на фізіологічний стан поросят в підсисний період. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 3(2). С. 144–147.

It has been proven that sodium humate and oxyhumate enhance the processes of aerobic oxidation and increase the level of energy processes involving glucose.

Biologically active feed additive “Gumilid” can positively influence the main links of hematopoiesis and protein metabolism, manifested in the improvement of the physiological status of pregnant sows and their level of productivity after childbirth. As shown by Saliga N.O.'s research. And co-authors, introducing the feed supplement “Humilid” to piglets leads to an increase in the relative number of T-lymphocytes (total and active) in their blood. These changes mainly occurred due to an increase in T-lymphocyte's low-receptor subpopulation⁷⁴.

Buchko O. M. also points out the effectiveness of the feed supplement "Humilid" in pigs. Adding it to the standard diet of sows and piglets in critical periods of ontogenesis in their bodies increases energy and anabolic processes. Performance and retention rates also increase. This supplement maintains the metabolism in the body at a higher level even after stopping its feeding, which is positive for animals when exposed to various stress factors and especially after piglets are weaned⁷⁵.

Probiotic compositions affect the function of the digestive system of piglets and, therefore, the morphological and biochemical composition of blood. Drinking liquid probiotic “Vitakorm-Multisporin” to piglets at a concentration of 0.03% at the rate of 1.5 ml/head likely increases the humoral and non-specific link of the immune system of piglets during the weaning period and after it. Using this probiotic in piglets made it possible to reliably reduce the number of circulating immune complexes in the blood serum of animals 5 and 14 days after weaning. Furthermore, in the blood of piglets that drank “Vitakorm Multisporin”, the value of FA and the FI indicator of neutrophils were probably higher than the control group throughout the entire experimental period. The specified changes in the immune defense of piglets can be explained by the fact that *Bacillus subtilis* microorganisms are representatives of the normal microbiocenosis of the digestive tract of pigs and can synthesize endogenous interferon in the body⁷⁶.

⁷⁴ Салига Н. О., Бучко О. М., Максимович І. Я., Сварчевська О. З. Вплив біологічно-активної добавки "Гумілід" на окремі гематологічні та імунологічні показники крові поросят. *Ветеринарна медицина*, 2011. Вип. 95. С. 308–310.

⁷⁵ Бучко О. М. Вплив добавки гумінової природи на показники білкового та енергетичного обміну в свиней. *Вісник аграрної науки*, 2015. № 5. С. 31–35.

⁷⁶ Камрацька О. І., Стояновський В. Г. Стан імунних структур кишечнику поросят за дії стресу у період відлучки. *Науково-технічний бюлетень Інституту*

Probiotics effectively suppress pathogenic and conditionally pathogenic intestinal microflora, form and stabilize normal healthy microflora of the digestive tract, normalize metabolism, and produce biologically active substances, namely: vitamins, amino acids, and lactic acid. They counteract diseases of the digestive tract without the use of antibiotics and also increase the survival of livestock.

In feeding young pigs, the new drug Probio-active is used, which is manufactured by the scientific and biotechnical center of the PP “BTU Center” (Ladyzhyn, Vinnytsia region). Its composition includes B vitamins, a bacterial component, and some amino acids. The probiotic helps increase average daily gains by 66-89 g, or by 12.6-17%, and reduces feed consumption per 1 kg gain by 11.21-14.6%. These research results indicate the possibility of using the new biologically active feed additive Probio-active in the diets of young pigs when reared for meat⁷⁷.

The authors suggested using Aliosept feed additive for piglets in 10 kg/t of feed. This supplement helps to reduce the manifestation of the pathological process caused by the T-2 toxin. In particular, it positively affects the performance indicators of piglets and increases the reparative and regenerative potential and the general resistance of the piglets' organism⁷⁸.

In animals that consumed the Bio-Mos probiotic with the main diet, the immune status of the body increases due to the mobilization of intestinal immune cells and their absorption capacity. In piglets, positive changes in specific morphological indicators of blood were observed: an increase in hemoglobin content, the number of erythrocytes, and stimulation of leukocytopoiesis⁷⁹.

The authors A. V. Kokarev and D. M. Masyuk proposed the use of the preparation of enzymatic hydrolysis of the cell wall of *Lactobacillus*

біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок, 2012. Вип. 13, № 1–2. С. 395–398.

⁷⁷ Деркач Ю. С. Продуктивність молодняку свиней при згодовуванні біологічно активної кормової добавки Пробіо-актив. *Корми і кормовиробництво*, 2009. Вип. 65. С. 138–142.

⁷⁸ Коцюмбас І. Я., Кавалер Н. С., Рудик Г. В., Брезвин О. М. Вплив кормової добавки аліосепт на показники гомеостазу на тлі т-2 токсикозу поросят. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2014. Вип. 15, № 4. С. 100–104.

⁷⁹ Гришук А. В. Використання препарату Біо-Мос для поросят після відлучення. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*, 2013. № 4

delbrueckii for pregnant sows. This drug contributed to activating the processes of formation and maturation of lymphoid cells. As a result, an increase in the total number of T-, B- and NK-lymphocytes was established. There was also an increase in the phagocytic activity of leukocytes, an index of the completion of phagocytosis⁸⁰.

O. S. Kotlyar and co-authors developed the composition and production technology of a biological-vitamin-mineral feed supplement based on the biomass of the California red worm culture with minimal moisture content and the effect of heat treatment on the bioavailability of amino acids, vitamins, and enzymes for piglets in growing and repair mumps. Feeding this biological supplement to piglets improved the pH of the contents of the digestive tract and the composition of the intestinal microflora, providing essential amino acids, vitamins D, B2 and B3, biologically active substances, antioxidant enzymes and enzymes that destroy the cellulose-lignin complex at levels that eliminate the need for additional introducing their industrial forms into diets⁸¹.

Verzhak V.V. and co-authors investigated the effect of "Alfasorb" on the productivity of piglets. It was established that feeding the drug improved their growth and development. Thus, the average daily gain in live weight when feeding a 1-fold amount of the drug was 526 g during the experiment, 3-fold – 511 g, which, compared to the control (494 g), was higher by 7.7 and 7.1%, respectively. Increasing the intensity of growth of piglets also affects feed costs per unit of production. They decreased in the experimental groups compared to the control by 6.9 – 5.1%⁸².

V. A. Trokoz used a hydrophilic extract from silkworm pupae to correct animal immunity indicators. Biologically active substances of the extract reduce the effects of the biological stimulus, which is manifested

⁸⁰ Кокарев А. В., Масюк Д. М. Динаміка бактерицидної та лізоцимної активностей у молозиві свиноматок за дії препарату "Імунолак". Матеріали першої Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю "Сучасні проблеми викладання та наукових досліджень біології у ВНЗ України". Дніпропетровськ, 2014. С. 127–130.

⁸¹ Котляр О. С., Маменко О. М. БМВД на базі біомаси вермикультури в годівлі поросят на дорошуванні та ремонтних свинох. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 2016. Вип. 32(1). С. 181–188.

⁸² Вержак В. В., Коваленко О. В., Орлов Ю. А. Вплив кормової добавки "Альфасорб" на фізіолого-біохімічні показники організму свиней, функцію травного тракту та сечовиділення. *Біологія та валеологія*, 2011. Вип. 13. С. 7–12.

by less significant changes in the absolute number of T-lymphocytes, T-helpers, and T-suppressors⁸³.

Kotsyumbas I. Ya. and co-authors found that feeding a mineral feed additive based on aluminosilicates positively affects the morphological composition of the blood of animals at a concentration of 4 g. In addition, a mineral feed additive based on aluminosilicates stimulates protein and mineral metabolism, contributing to the accelerated absorption of nutrients and increasing animal productivity⁸⁴.

Feeding the minase to suckling piglets in the amount of 4 g per 100 kg of live weight ensured better growth and survival of piglets in the next period of their rearing and contributed to an increase in average daily gains by 41 g and a decrease in feed costs per 1 kg of gain by 16.3%. In addition, Minase also promotes the growth in the level of saturated and a decline in the content of unsaturated fatty acids in muscle tissue.

N. I. Tofan used an amino acid feed additive made from fermented baker's yeast in combination with Selenium in the form of sodium selenite to feed piglets. Feeding this supplement ensured an intensive increase in the growth energy of piglets with a simultaneous decrease in feed consumption per unit of live weight gain⁸⁵.

The use of the "PROPIGply" feed additive in the diet against the background of the concentrated type of feeding of large white breeding sows showed that this additive has a positive effect on the morpho-biochemical parameters of the blood, as well as the reproductive qualities of the sows. Furthermore, when determining the comprehensive index of reproductive qualities of sows, it was found that sows fed the

⁸³ Трокоз В. А. Динамика количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций во время действия биологического раздражителя на фоне коррекции экстрактом из куколок шелкопряда. *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»: научно-практический журнал*. Витебск, 2011. Т. 47, вып. 2, ч. 1. С. 101–104.

⁸⁴ Коцюмбас І. Я., Кавалер Н. Є., Рудик Г. В., Брезвин О. М. Вплив кормової добавки аліосепт на показники гомеостазу на тлі т-2 токсикозу поросят. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2014. Вип. 15, № 4. С. 100–104.

⁸⁵ Тофан Н. І. Динаміка приростів живої маси свиней та конверсія корму за згодовування амінокислотної кормової добавки. *Вісник аграрної науки Причорномор'я*, 2015. Вип. 2(2). С. 205–210.

"PROPIGplv" feed additive were characterized by better maternal qualities and had a higher index. The score was at the level of 91.5 points⁸⁶.

As a result of the introduction of L-carnitine into the diet of farrowing sows, the rise in the live weight gain of farrowing sows in the second half of the farrowing period, as well as an increase in the milk yield of sows, was established. In piglets at weaning, an increase in live weight gain and the content of lipids and vitamins A and E in the liver was established.

M. O. Mazurenko et al. used the premix "Intermix" produced at the production facilities of the Ukrainian firm "Interagrotech" LLC. Feeding this premix to young pigs grown for meat contributes to an increase in average daily gains during the period of growth from 20 to 110 kg of live weight by 37-141 g⁸⁷.

Instead of antibacterial agents, compound feeds include probiotics: acidophilin, propiovit, probios, propiacid, lactiferin, topocerin, cerbiopor, etc. The mechanism of their action is based on competition for nutrients and for staying in the epithelium of the digestive tract. The epithelium is covered with a thin layer of beneficial bacteria, which, multiplying rapidly, suppress other species and create a higher biological potential due to the production of lactic, acetic, propionic, and butyric acids and ensure pH stability.

In a complex with probiotics, feed antibiotics such as flavomycin, which performs a bactericidal function and increases the intensity of metabolic processes in the body of piglets, are also introduced into the compound feed.

O.I. Vishchur and co-authors use immunostimulators or immunomodulators made from raw materials of plant, animal and bacterial origin for poor feeding and the effects of various negative factors on the animal body. To improve the immune status of piglets, the complex drug "Antoxan" was proposed, which in the first month of piglets' life stimulated leukopoiesis, increased the humoral link of the immune system, the intensity of phagocytosis, and also had a positive effect on the system of antioxidant protection of the piglets' body. In addition, the growth amount of free amino acids was found in the blood serum of piglets. When

⁸⁶ Богдан І. М., Півторак Я. І. Морфо-біохімічні показники крові та репродуктивні якості свиноматок за дії кормової добавки "ПРОПІГПЛВ". *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК*, 2016. Т. 4, № 1. С. 41–46.

⁸⁷ Любасюк Н. В., Гуцол А. В. Гематологічні показники поросних свиноматок за згодовування БВМД Інтермікс. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2015. № 2. С. 118–120.

the immunomodulatory drug “Antoxan” is administered to piglets a day before weaning, the post-weaning stress reaction is reduced, the indicators of cellular and humoral factors of the body's defense are increased, and the intensity of lipid peroxidation processes is also reduced⁸⁸.

V. G. Stoyanovsky and co-authors suggested using the biologically active feed additive “Primix-Bionorm K” for piglets before and after weaning. The positive effect of this supplement on the morphological indicators of the blood of piglets has been established. Thus, five days after weaning, the hemoglobin content in the blood of piglets increases by 1.26 times; after 20 days, the hemoglobin content increases by 1.22 times, the number of leukocytes – by 1.22 times ($P < 0.01$), rod-nuclear neutrophils – by 2.0 times, segmented neutrophils – by 1.37 times ($P < 0.01$) compared to the control⁸⁹.

Along with traditional fodder of a protein nature, microscopic algae chlorella is used for pigs. It has been established that feeding young pigs with the natural organic supplement Chlorella has a positive effect on the productive performance of young pigs in fattening. Furthermore, it has been proven that due to the increase in fattening pigs' productivity, the cost of energy feed units decreases by 4.8 and 17.9, respectively.

The company “Brovapharma” (Ukraine) has been producing the medicine Fos-Bevit since 2013. It contributes to increasing the vitality of piglets and improving their production indicators due to stimulating metabolic processes. In its composition, the drug contains four active substances: butaphosphan and a complex of three B vitamins (nicotinamide, folic acid, and cyanocobalamin). Butaphosphan is an organic phosphorus compound that accelerates animal growth and development and increases the body's non-specific resistance. In addition, Butaphosphan normalizes liver function and stimulates protein synthesis. Butaphosphan is effective for animals in stressful situations as it normalizes the level of the stress hormone – hydrocortisone. The results of biochemical studies of the blood of piglets confirmed its

⁸⁸ Віщур О. І. Вплив препарату “Антоксан” на процеси пероксидного окиснення ліпідів та глутатіонову систему антиоксидантного захисту поросят після відлучення від свиноматок. *Вет. Біотехнологія*, 2006. № 9. С. 32–37.

⁸⁹ Стояновський В. Г. До вивчення розвитку технологічного стресу в організмі поросят за впливу кормової добавки “Праймікс Біонорм К” / В. Г. Стояновський, О. І. Камрацька, І. А. Коломієць, О. І. Слепокура // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки. – 2018. – Т. 20, № 87. – С. 8-12.

hepatoprotective effect. Administration of this drug to piglets promotes rapid recovery of erythrocytopoiesis and biochemical blood parameters of piglets under oxidative stress.

Zhyla M. I. and co-authors established a positive effect of the drugs Vetozal 10% and Catozal 10% on the body of piglets with signs of anemia due to the action of their components. The active ingredients of these drugs are butaphosphan and cyanocobalamin. The use of Vetozal 10% and Catozal 10% in piglets contributed to the assimilation of iron, which was indicated by an increase in the concentration of hemoglobin and the number of erythrocytes in their blood. According to indicators of aminotransferase activity, these drugs' positive effect on the liver's functional state of piglets with signs of anemia was established⁹⁰.

Among the phytopreparations for oxidative stress, milk thistle deserves attention, the fruits of which contain the flavonolignans "silymarin", which, according to the reports of many researchers, has a hepatoprotective, choleric effect, increases the protein-synthesizing and urea-forming functions of the liver, which is especially important during stress in animals. The most significant amount of flavonolignans is contained in the seed coat of milk thistle (7%), and only 0.12% in the seed itself. Ground milk thistle fruits are used as a compound feed for pigs. Spotted milk thistle ensures 100% survival of suckling piglets, increasing daily gains by 18.8%. It has a hepatoprotective and immunomodulatory effect and positively affects preventive and general improvement, especially of the digestive organs. The use of milk thistle seeds as part of a feed supplement of plant origin at the rate of 100 mg/kg of live weight once a day in the rations of sows, starting from the 88 days of pregnancy to farrowing, has a positive effect on the formation of the fetus and the weight of newborn piglets⁹¹.

It is necessary to note a wide range of vitamins and minerals in the fruits of milk thistle. They contain a high level of vitamins of group B, A, E, K, precursors of vitamin D, carotenoids, a wide range of macroelements

⁹⁰ Жила М. І., П'ятничко О. М., Шкодяк Н. В., Максимович О. А., Михалюк О. В. Терапевтична ефективність ветеринарного лікарського засобу ветозал 10% при лікуванні поросят з ознаками анемії. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2015. Вип. 16, № 2. С. 134–139.

⁹¹ Кориляк М. З. Фітотерапевтичні властивості розторопші плямистої та її використання в годівлі тварин. *Рибогосподарська наука України*, 2013. № 4. С. 97–108.

– potassium, calcium, magnesium, Ferrum, and microelements – copper, zinc, manganese, iodine. The combined effect of the specified biologically important elements shows a high hepatoprotective and immunostimulating effect. They also activate erythropoiesis, stimulate the formation of antibodies and increase the body's immune status.

The antioxidant effect of “Silymarin” is manifested at all stages of “oxidative homeostasis”. Silymarin reduces the intensity of lipid peroxidation in microsomes of hepatocytes by 50%, reduces the biosynthesis of malondialdehyde, and reduces the content of microsomal lipoperoxides in the liver by 85%.

M. D. Kolesnyk and co-authors used crushed milk thistle seeds in the following way to stimulate the immunomodulatory effect in piglets. In the form of a powder, it was added to the diet of piglets aged 21 to 65 days once a day (in the morning) in the amount of 200 mg per 1 kg of live weight. The results of experimental studies showed the effectiveness of using milk thistle seeds to increase the immunity of piglets. The conservation of experimental piglets increased by 10%, and average daily gains by 11% compared to piglets not fed this feed additive⁹².

Selenium preparations are the most common among biologically active supplements. The study of the interaction of Selenium with other microelements, which are rationed in diets, is particularly important due to the increased man-made impact on the animal body. It was established that when the organic compound selenium is introduced in doses of 0.3 and 0.4 mg/kg of dry matter, the assimilation of copper increases by 17.2 and 15.2%, zinc by 10.2 and 8.1%, and manganese by 35.2 and 32.1% in their body. Selenite is absorbed in the intestines by passive diffusion, reduced to selenide, and transported to the liver, where it is included in the synthesizing selenomethionine, a biologically active form of Selenium⁹³. Based on the research conducted by the authors, the influence of the feed additive “Sel-plex” on the reproductive qualities of sows and boars was revealed. Increasing the level of Selenium in the diet of repair pigs to the optimal dose (0.3 mg/kg body weight), regardless of its source, was accompanied by an improvement in the digestibility of nutrients, assimilation of nitrogen, calcium, phosphorus, and Selenium itself.

⁹² Колесник М., Семенов С., Гиря В. Стимулятор імунітету поросят. *Тваринництво України*, 2011. № 10. С. 27–28.

⁹³ Онищенко О. В., Дяченко Л. С. Інтенсивність росту ремонтних свинок та отриманих від них поросят за різних джерел селену в раціоні. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2013. Вип. 9. С. 12–15.

Balyam Y.P. used intramuscular injections of preparations with Selenium to increase the productivity of pigs. It has been researched that intramuscular injection of sodium selenite in a dose of 0.15 mg/kg of body weight in the form of a 0.15% sterile solution or "Seledant" in a dose of 20 mg/kg of body weight three times with an interval of 35-45 days contributes to an increase in live weight gains. It was established that the average daily gains in the live weight of animals increased by 6.0-14.8%⁹⁴.

Methionine, as an irreplaceable amino acid, significantly impacts various metabolism links in the living organism. It combines enzymatic and non-enzymatic systems of antioxidant protection of biological cell membranes. Methionine ensures the transformation of neutral fats into phospholipids, stabilizing subcellular membranes and thus providing antioxidant protection and increasing the resistance of hepatocytes against the toxic effects of harmful substances. Ch. Ya. Leskiv investigated the effect of methionine on the biochemical indicators of the blood of piglets. She established that feeding methionine with feed contributed to an increase in the level of hemoglobin, the number of erythrocytes, and the activity of aminotransferases in their blood. Furthermore, it was studied that the best normalizing effect is manifested when feeding piglets with methionine at a dose of 4 mg/kg⁹⁵.

Feeding animals methionine as supplements to the diet leads to the growth of lipoproteins in the blood plasma due to increased phosphatidylcholine synthesis in the liver.

The deficiency of methionine in the rations of farm animals leads to a decrease in the activity of many enzymes, in particular oxidases and phosphatases in tissues, inhibiting the synthesis of proteins and nucleic acids. Also, the lack of methionine in feed leads to the accumulation of fat and steroids in the liver.

CONCLUSIONS

Recently, new complex preparations and feed additives have been successfully used to increase the body's adaptive capacity and immunobiological reactivity to increase animal protein-synthesizing and

⁹⁴ Балим Ю. П. Ефективність застосування препаратів селену поросяткам при дорощуванні та відгодівлі. *Ветеринарна медицина*, 2010. Вип. 94. С. 210–212.

⁹⁵ Леськів Х. Я., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Вплив метіоніну, фенарону та метіфену на стан імунної системи поросят при розвитку хронічного нітратно-нітритного токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 2012. Т. 14, № 2(1). С. 196–202.

enzymatic function. One of the most promising ways to prevent the adverse effects of stress and increase the piglets' body's protective systems is using preparations and feed additives based on raw plant materials, including milk thistle.

Some authors have established the stimulating effect of vitamins, Selenium, and butaphosphane on animal antioxidant and hepatoprotective action activity. However, the complex use of these drugs on the function of the liver and the body's protective systems is currently insufficiently covered in the scientific literature.

Based on the above, research on the study of the immunophysiological state of the piglets' bodies at weaning remains relevant from a scientific and practical point of view, which will make it possible to develop effective methods of correcting the protective systems of the piglets' body during the development of oxidative stress.

SUMMARY

The efficiency and profitability of intensive production of livestock products largely depend on the state of health and the ability of animals to withstand the effects of many environmental factors. A feature of farm animals' ability to adapt to various external influences and maintain the constancy of the internal environment.

Given the problem of increasing the productivity and preservation of pigs, it is necessary to pay great attention to the study of metabolic processes in the body of piglets in the most critical periods of ontogenesis. The first critical period is considered to be 24 hours after farrowing. 10-14 days of life in piglets is the second critical period, which depends on the intensity of their growth, the number of heads in the nest, and the development of achlorhydria. The third critical period in raising piglets is 20-21 days of life. A decrease in colostral protection accompanies it. During this period, there was a shortage of mothers' milk. In this state, piglets are susceptible to diseases.

The most significant stress reaction in piglets occurs after weaning from sows. According to literature data, the initial link in the mechanism of the negative impact of stress on the piglets' bodies is the strengthening of lipid peroxidation processes and the formation of a large number of free radicals, which disrupt the structure of cell membranes and cause enzyme inactivation, which subsequently negatively affects the productivity of pigs. The intensity of free radical processes is maintained at a certain stationary level by enzymatic and non-enzymatic systems of antioxidants. The activation of lipid peroxidation processes leads not only to damage to

hepatocytes but also to changes in blood cells – the most mobile system of the body. However, some mechanisms of free radical oxidation processes activate during the weaning of piglets from the sow. Still, their relationship and interdependence with the state of the body's defense systems remain unclear.

Bibliography

1. Панікар І. І. Біохімічні особливості формування поросят першої доби життя. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2013. № 3. С. 129–132.

2. Головач В. М., Снітинський В. В., Аксьонова Г. В. Стреси сільськогосподарських тварин і птиці. К.: Урожай, 1990. 144 с.

3. Панікар І. І., Ничик С. А. Зміни морфологічних показників периферичної крові поросят першого місяця життя. *Біологія тварин*, 2014. Т. 16. № 4. С. 115–121.

4. Голик М. Профілактика стресу в поросят при відлученні. *Журнал ветеринарної медицини*, 2000. № 5. С. 39–41.

5. Грабовський С. С. Стреси сільськогосподарських тварин та його наслідки. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2012. Т. 14. № 3 (53). С. 47–58.

6. Malisch J. L., Satterlee D. G., Cockrem J. F. How acute is the acute stress response? Baseline corticosterone and corticosteroid-binding globulin levels change 24h after an acute stressor in Japanese quail. *General and comparative endocrinology*, 2010. Vol. 165(2). P. 345–350.

7. Martyshuk T. V., Gutyj B. V., Vishchur O. I., Todoriuk V. B. Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive “Butaselmavit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2, № 2. P. 27–30.

8. Лукашук Б. О., Слівінська Л. Г. Вплив фітобіотики на показники неспецифічної резистентності поросят у підсисний період. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 2015. Т. 17. № 1 (61). С. 96–100.

9. Довгій Ю. Ю., Фещенко Д. В. Спосіб визначення стрес-статусу свиней. *Тваринництво України*, 2002. № 9. С. 7–9.

10. Камрацька О. І., Стояновський В. Г. Стан імунних структур кишечника поросят за дії стресу у період відлучки. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного*

науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок, 2012. Вип. 13, № 1–2. С. 395–398.

11. Маркович Д. Стресс-факторы в современном свиноводстве. *Ветеринария сельскохозяйственных животных*, 2008. № 10. С. 18–20.

12. Стояновський В. Г., Мацюк О. І., Коломієць І. А. Шляхи підвищення адаптаційних можливостей організму поросят в умовах технологічного стресу. *Сільський господар*, 2013. № 11–12. С. 21–25.

13. Чумаченко В. В. Стресовий стан у поросят в залежності від віку їх відлучення від свиноматок. *Вісник Державної агроекологічної академії України*. Житомир, 2001. № 2. С. 55–56.

14. Гуніна Л. М., Олійник С. А. Оксидативний стрес і його роль в канцерогенезі. *Фізіол. журн.*, 2006. Т. 52. № 4. С. 78–89.

15. Карповський П. В., Карповський В. В., Данчук О. В. і ін. Вплив кортико-вегетативних регуляторних механізмів на показники фагоцитозу та рівень циркулюючих імунних комплексів у свиней за умови дії технологічного подразника. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2015. Вип. 16, № 2. С. 29–36.

16. Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. Кам'янець-Подільський: Абетка. 2006. 192 с.

17. Данчук О. В. Вплив технологічного стресу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у організмі поросят різних типів ВНД. XIX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка, м. Львів, 24–26 травня 2015 року: тези доповіді. К., 2015. С. 128.

18. Cruzen S. M. et al. Temporal proteomic response to acute heat stress in the porcine muscle sarcoplasm. *Journal of Animal Science*, 2017. Т. 95. № 9. Р. 3961–3971.

19. Данчук О. В. Індекси інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у свиней різних типів вищої нервової діяльності за технологічного стресу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2017. № 1. Вип. 18. С. 24–29.

20. Дубиніна О. Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків. *Мед. хім.*, 2001. Т. 3. № 2. С. 5–12.

21. Камрацька О. І., Стояновський В. Г., Соколовський В. М. Стан резистентності організму поросят та способи його корекції при

відлучці. *Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету*, 2012. № 2. С. 148–150.

22. Снітинський В. В., Шах А. Є., Іскра Р. Я., Микитин Ю. В. Вплив техногенного стресу на фізіологічний стан тварин і активність антиоксидантної системи. *Фізіол. журн.*, 2002. Т. 48. № 2. С. 191–196.

23. Мартишук Т. В. Стан глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму щурів за умов отруєння тетрахлорметаном. *Матеріали щорічної науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми ветеринарної біотехнології та інфекційної патології тварин»* 16 червня 2016 року. Київ, 2016. С. 52–53.

24. Brambilla G., Civitareale C., Ballerini A., Fiori M. et al. Response to oxidative stress as a welfare parameter in swine. *Redox Rep.*, 2002. № 7. P. 159–163.

25. Junghans P., Beyer M., Derno M., Petzke K. J., Küchenmeister U., Hennig U., Jentsch W., Schwerin M. Studies on persisting effects of soy-based compared with amino acid-supplemented casein-based diet on protein metabolism and oxidative stress in juvenile pigs. *Arch Anim Nutr*, 2007, Vol. 61. P. 75–89.

26. Іванов В. О. і ін. Вплив стресосхильності свиней на їх продуктивність. *Свинарство*, 2013. № 63. С. 12–18.

27. Іскра Р. Я., Бучко О. М. Вплив мікроелементів на антиоксидантну систему поросят раннього віку. *Біологія тварин*, 2000. Т. 2(1). С. 100–105.

28. Єфімов В. Г., Костюшкевич Л. К., Ракитянський В. М., Лісничка О. М. Стан природної резистентності поросят після відлучення за згодовування кормової добавки з торфу. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2013. Вип. 14, № 3-4. С. 205–209.

29. Lv M., Yu B., Mao X., Zheng P., He J., Chen D. Responses of growth performance and tryptophan metabolism to oxidative stress induced by diquat in weaned pigs. *Animal*, 2012, Vol. 6. P. 928–934.

30. Kanitz E., Otten W., Tuchscherer M. Central and peripheral effects of repeated noise stress on hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis in pigs. *Livest. Prod. Sci.*, 2005. Т. 94. P. 213–224.

31. Федоров Ю. Н., Верховський О. А., Орлянкин Б. Г., Алипер Т. И., Сидоров М. А. Иммуный статус поросят в хозяйствах промышленного типа. *Ветеринария*, 2006. № 6. С. 18–21.

32. Попов В. С., Самбуров Н. В., Зорикова А. А. Этиологические особенности иммунодефицитов у свиней в условиях промышленной технологии. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*, 2016. № 4. С. 63–67.

33. Салига Н. О., Бучко О. М., Сварчевська О. З., Максимович І. Я. Показники Т-клітинного імунітету поросят за умов введення біологічно активної добавки. *Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок*, 2012. Вип. 13, N 3/4. С. 335–338.

34. Масляк Р. П., Гутий Б. В., Сілантьєва Т. З. Чинники розвитку вторинного імунodefіциту і його корекція. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького*, 2013. № 3–1. Т. 15. С. 199–203.

35. Огородник Н. З., Віщур О. І., Кучин І. В., Рацький М. І. Активність Т- і В-клітинної ланки імунітету поросних свиноматок та їх поросят за дії препаратів Ліповіт та Тривіт. *Біологія тварин*, 2012. Т. 14. № 1-2. С. 108–113.

36. Віщур О. І., Ушкова Ю. Ф. Формування Т- і В-клітинної ланки імунітету у поросят раннього віку за дії препарату “Інтерфлок”. *Біологія тварин*, 2009. Т. 11. № 1-2. С. 282–287.

37. Карпуть І. М. Бабина М. П., Николадзе М. Г., Бабина Т. В. Диагностика и профилактика возрастных и приобретенных иммунных дефицитов. *Весці Нацыянальная акадэмі навук Беларусі*, 2005. № 1. С. 67–70.

38. Стояновський В. Г., Мацюк О. І., Колотницький В. А., Коломієць І. А., Камрацька О. І. Стан неспецифічної резистентності організму поросят у різні стресорні періоди онтогенезу при включенні в раціон добавок «В-глюкан» та «Біовір». *Науковий вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*, 2015. Т. 17, Ч. 2. С. 162–168.

39. Кокарев А. В. Формування фагоцитарної ланки імунітету поросят у ранньому постнатальному онтогенезі та її корекція препаратом “Імунолак” у ланцюзі мати-плід-новонароджений. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 2015. Вип. 31. Ч. 2. С. 89–94.

40. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2019. Т. 20, № 2. С. 317–324

41. Лавришин Ю. Ю., Вархоляк І. С., Мартишук Т. В., Гута З. А., Іванків Л. Б., Паладійчук О. Р., Мурська С. Д., Гутий Б. В., Гуфрід Д.

Ф. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2016. Т. 18, № 2. С. 100–111.

42. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 1997. Т. 82. Р. 291–295.

43. Данчук О. В. Активність каталази та супероксиддисмутази у еритроцитах свиней різних типів ВНД за технологічного стресу. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 2015. Вип. 7 (37). С. 33–36.

44. Беленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Коваленко С. І. Антиоксидантна система захисту організму (огляд). *Современные проблемы токсикологии*, 2002. № 3. С. 29–31.

45. Бучко О., Степченко Л. Вільнорадикальні процеси й антиоксидантна система організму свиней за дії гумінової добавки. *Вісник Львівського університету. Сер.: біологічна*, 2014. Вип. 64. С. 90–96.

46. Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V., Paziuk I. S., Levkivska N. D., Romanovych M. S., Drach M. P., Lisnyak O. I. (2019). The effect of cadmium loading on the activity of the enzyme link of the glutathione system of bull organism. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 2019. Т. 21, № 95. Р. 107–111.

47. Мартишук Т. В., Гутий Б. В. Вплив кормової добавки «Бутаселмевіт-плюс» на антиоксидантний статус організму шурів за умов оксидативного стресу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки*, 2019. Т. 21, № 90. С. 76–81.

48. Данчук А. В., Карповский В. И., Постой Р. В. Активность системы антиоксидантной защиты в организме свиней разных типов высшей нервной деятельности при технологическом стрессе. *Современные технологии сельскохозяйственного производства: XX Международная научно-практическая конференция*, г. Гродно, 11 мая 2017 года: тезисы доклада. Гродно, 2017. С. 31–33.

49. Мартишук Т. В., Гутий Б. В., Віщур О. І. Показники функціонального та антиоксидантного стану печінки шурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені*

С. З. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки, 2018. Т. 20, № 89. С. 100–107

50. Лавришин Ю. Ю., Вархоляк І. С., Мартишук Т. В., Гута З. А., Іванків Л. Б., Паладійчук О. Р., Мурська С. Д., Гутій Б. В., Гуфрій Д. Ф. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2016. Т. 18, № 2. С. 100–111.

51. Ferrari C. V., Sbardella P. E., Bernardi M. L., Coutinho M. L., Vax Jr. I. S., Wentz I., Bortolozzo F. P. Effect of birth weight and colostrum intake on mortality and performance of piglets after cross-fostering in sows of different parities. *Prev. Vet. Med.*, 2014. № 114. P. 259–266.

52. Дацьків О. М., Кравців Ю. Р., Кравців Я. С., Маслянюк Р. П. Захисні фактори секретів молочної залози та імунітет новонароджених. *Науковий вісник ЛДАВМ ім. С.З. Гжицького*, 2001. Т. 3, № 4. Вип. 3. С. 133–142.

53. Кокарев А. В., Масюк Д. М. Динаміка факторів неспецифічного імунного захисту у молозиві свиноматок за дії препарату “Імунолак”. *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК*, 2014. Т. 2, № 1. С. 75–80

54. Koenders K. Lactation of sows and the importance of colostrum for piglets. *Promising Swine: Theory and Practice*, 2012. № 1. P. 18–24.

55. Лич І. В., Карпов О. В., Пекло Г. О., Пекло А. О. Імунологічні властивості молозива. *Харчова промисловість*, 2014. № 16. С. 28–32.

56. Масюк Д. Н., Сухаренко Е. В., Недзвецкий В. С., Кокарев А. В., Максимов В. И. Влияние препарата «Иммунолак» на уровень факторов неспецифической иммунной защиты молозива свиноматок. *Вестник АПК Ставрополя*, 2016. № 1 (21). С. 66–72.

57. Холод В. М. Имуноглобулины молозива и пассивный иммунитет новорожденных животных. *Сельскохозяйственная биология*, 1983. № 6. С. 127–132.

58. Рацький М. І., Вішур О. І. Вплив гамма-глобулінів на фагоцитарну та лізоцимну активність і вміст циркулюючих імунних комплексів сироватки крові поросят після відлучення від свиноматки. *Біологія тварин*, 2008. Т. 10. № 1. С. 300–303.

59. Пукало Л. Я., Маслянюк Р. П., Божик Л. Я. Імунні фактори молозива та протиінфекційний захист поросят. *Науковий вісник Львівський національний університет ветеринарної медицини та*

біотехнологій імені С. З. Гжицького, 2008. Т. 9., № 3(34). Ч. 1. С. 142–145.

60. Жукорський О. М. Вплив сезону отелення корів породи абердин-ангус на склад молозива та гормональний профіль крові телят. *Розведення і генетика тварин*, 2009. Вип. 43. С. 122–130.

61. Замазій А. А., Камбур М. Д., Піхтірєва А. В. Енергетична цінність молозива та молока свиноматок з різними типами вищої нервової діяльності. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 3(2). С. 87–91.

62. Стояновський В. Г., Камрацька О. І., Колотницький В. А., Коломієць І. А. Нормалізація складу мікрофлори кишечника поросят пробіотиками в період відлучення. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 3(57), Ч. 1. С. 315–319.

63. Єфімов В. Г., Ракитянський В. М. Показники клітинного імунітету поросят на дорощуванні за впливу гумату натрію, бурштинової кислоти і мікроелементів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 2015. Т. 17. № 3 (63). С. 32–37.

64. Замазій А. А., Камбур М. Д., Піхтірєва А. В. Енергетична цінність молозива та молока свиноматок з різними типами вищої нервової діяльності. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 3(2). С. 87–91.

65. Камбур М. Д., Замазій А. А., Піхтірєва А. В. Склад молозива та молока свиноматок різних типів вищої нервової діяльності та його енергетична цінність. *Вісник Сумського національного аграрного ун-ту: науковий журнал. Ветеринарна медицина*, 2013. Вип. 2 (32). С. 16–20.

66. Корзенников С. Ю. Клеточный состав молозива свиноматок. *Иппология и ветеринария*, 2016. № 1 (19). С. 70–74.

67. Карсунський О. Й., Гарбажій К. С. Вплив природної кормової добавки на динаміку живої маси свиней на відгодівлі. *Вісник аграрної науки Причорномор'я*, 2018. Вип. 4. С. 112–117.

68. Данчук В. В. Шляхи підвищення продуктивності свинарства. *Тваринництво України*, 2000. № 7–8. С. 2–3.

69.Тарасенко Л. О. Ефективність застосування кормової добавки пектиновмісної поросяткам на дорощуванні. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2014. № 2. С. 112–115.

70.Єфремов Д. В., Горб С. В. Білково-вітамінно-мінеральні добавки на основі місцевої кормової сировини півдня України для поросят на дорощуванні. *Науковий вісник "Асканія-Нова"*, 2012. Вип. 5(2). С. 230–236.

71.Огороднічук Г. М. Ефективність використання ферментних препаратів і кормової добавки ПКД-10 в годівлі свиней. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Сільськогосподарські науки*, 2016. Т. 18, № 2. С. 163–167.

72.Єфімов В. Г., Костюшкевич К. Л., Ракитянський В. М. Вплив ТорВету на біохімічні показники крові поросят під час відлучення. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок*, 2012. Т. 13. № 1-2. С. 209–212.

73.Степченко Л. М., Єфімов В. Г., Ракитянський В. М., Костюшкевич К. Л., Лосева Є. О. Вплив кормової добавки з торфу на фізіологічний стан поросят в підсисний період. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 3(2). С. 144–147.

74.Салига Н. О., Бучко О. М., Максимович І. Я., Сварчевська О. З. Вплив біологічно-активної добавки "Гумілід" на окремі гематологічні та імунологічні показники крові поросят. *Ветеринарна медицина*, 2011. Вип. 95. С. 308–310.

75.Бучко О. М. Вплив добавки гумінової природи на показники білкового та енергетичного обміну в свиней. *Вісник аграрної науки*, 2015. № 5. С. 31–35.

76.Камрацька О. І., Стояновський В. Г. Стан імунних структур кишечника поросят за дії стресу у період відлучки. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2012. Вип. 13, № 1–2. С. 395–398.

77.Деркач Ю. С. Продуктивність молодняку свиней при згодовуванні біологічно активної кормової добавки Пробіо-актив. *Корми і кормовиробництво*, 2009. Вип. 65. С. 138–142.

78.Коцюмбас І. Я., Кавалер Н. Є., Рудик Г. В., Брезвин О. М. Вплив кормової добавки аліосепт на показники гомеостазу на тлі т-2 токсикозу поросят. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології*

тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок, 2014. Вип. 15, № 4. С. 100–104.

79. Грищук А. В. Використання препарату Біо-Мос для поросят після відлучення. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*, 2013. № 4.

80. Кокарев А. В., Масюк Д. М. Динаміка бактерицидної та лізоцимної активностей у молозиві свиноматок за дії препарату “Імунолак”. Матеріали першої Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю “Сучасні проблеми викладання та наукових досліджень біології у ВНЗ України”. Дніпропетровськ, 2014. С. 127–130.

81. Котляр О. С., Маменко О. М. БМВД на базі біомаси вермикюльтури в годівлі поросят на дорощуванні та ремонтних свинок. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 2016. Вип. 32(1). С. 181–188.

82. Вержак В. В., Коваленко О. В., Орлов Ю. А. Вплив кормової добавки “Альфасорб” на фізіолого-біохімічні показники організму свиней, функцію травного тракту та сечовиділення. *Біологія та валеологія*, 2011. Вип. 13. С. 7–12.

83. Трокоз В. А. Динаміка количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций во время действия биологического раздражителя на фоне коррекции экстрактом из куколок шелкопряда. *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»: научно-практический журнал*. Витебск, 2011. Т. 47, вып. 2, ч. 1. С. 101–104.

84. Коцюмбас І. Я., Кавалер Н. Є., Рудик Г. В., Брезвин О. М. Вплив кормової добавки аліосепт на показники гомеостазу на тлі т-2 токсикозу поросят. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2014. Вип. 15, № 4. С. 100–104.

85. Тофан Н. І. Динаміка приростів живої маси свиней та конверсія корму за згодовування амінокислотної кормової добавки. *Вісник аграрної науки Причорномор'я*, 2015. Вип. 2(2). С. 205–210.

86. Богдан І. М., Півторак Я. І. Морфо-біохімічні показники крові та репродуктивні якості свиноматок за дії кормової добавки “ПРОПІГПлв”. *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК*, 2016. Т. 4, № 1. С. 41–46.

87. Любасюк Н. В., Гуцол А. В. Гематологічні показники поросних свиноматок за згодовування БВМД Інтермікс. *Технологія*

виробництва і переробки продукції тваринництва, 2015. № 2. С. 118–120.

88. Віщур О. І. Вплив препарату “Антоксан” на процеси пероксидного окиснення ліпідів та глутатіонову систему антиоксидантного захисту поросят після відлучення від свиноматок. *Вет. Біотехнологія*, 2006. № 9. С. 32–37.

89. Стояновський В. Г. До вивчення розвитку технологічного стресу в організмі поросят за впливу кормової добавки “Праймікс Біонорм К” / В. Г. Стояновський, О. І. Камрацька, І. А. Коломієць, О. І. Слепокура // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки.* – 2018. – Т. 20, № 87. – С. 8-12.

90. Жила М. І., П’ятничко О. М., Шкодяк Н. В., Максимович О. А., Михалюк О. В. Терапевтична ефективність ветеринарного лікарського засобу ветозал 10% при лікуванні поросят з ознаками анемії. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2015. Вип. 16, № 2. С. 134–139.

91. Кориляк М. З. Фітотерапевтичні властивості розторопші плямистої та її використання в годівлі тварин. *Рибогосподарська наука України*, 2013. № 4. С. 97–108.

92. Колесник М., Семенов С., Гиря В. Стимулятор імунітету поросят. *Тваринництво України*, 2011. № 10. С. 27–28.

93. Онищенко О. В., Дяченко Л. С. Інтенсивність росту ремонтних свинок та отриманих від них поросят за різних джерел селену в раціоні. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2013. Вип. 9. С. 12–15.

94. Балім Ю. П. Ефективність застосування препаратів селену поросят при дорощуванні та відгодівлі. *Ветеринарна медицина*, 2010. Вип. 94. С. 210–212.

95. Леськів Х. Я., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Вплив метіоніну, фенарону та метіфену на стан імунної системи поросят при розвитку хронічного нітратно-нітритного токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*, 2012. Т. 14, № 2(1). С. 196–202.

Information about the authors:

Martyshuk Tetiana Vasylivna,

Candidate of Agricultural Sciences,
Assistant at the Department of Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Gutyj Bogdan Volodymyrovych,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Department of Hygiene, Sanitation
and General Veterinary Prevention
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Leskiv Khrystyna Yaroslavivna,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Department
of Pharmacology and Toxicology
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL JUSTIFICATION
OF THE OPTIMAL EXPRESSION
OF MEAT FORMS OF CATTLE**

Ugnivenko A. M., Nosevych D. K., Antoniuk T. A.

INTRODUCTION

People have used domestic animals as a food source, adapting them to produce more products. During this work, people have used selection methods to change the functional features of cattle, which were formed in wild ancestors as a result of natural selection. In particular, the traits of beef productivity, such as linear and weight growth as well as muscular development and a tendency to accumulate fat, which are defined as meat forms in the evaluation of exteriors, have changed considerably. In modern cattle breeding, the study of animal growth should include consideration of the possible consequences of changes in their shape and body composition on the functional manifestation of other traits. The ratio of muscle, fat and bone in the carcass is a very important indicator of beef composition for consumers. In large, obese animals, the growth of muscle tissue is slow. This, in combination with high energy consumption for fat deposition and body maintenance, results in low biological growth efficiency.

As the mass of carcasses increases, the ratio of muscle tissue to bone improves, as muscles grow faster than the skeleton. The change in body composition towards the meat type led to an increase in the share of difficult calving. The expression of meat forms in recent decades has been the main feature of selection for beef cattle. Selection according to exterior forms as influenced by exhibitions, together with unrealistic feeding patterns, has been very detrimental to beef cattle breeding and this has manifested itself in an increase of arthritis and difficult calving in British breeds¹.

In Ukraine, the evaluation of bulls of beef breeds on the quality of progeny and testing of bull calves on the growth rate, feed expenses, and

¹ Berg R.T., Butterfield R.M. New Concepts of Cattle Growth. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

meat forms was conducted according to the methodological guidelines². Their evaluation and selection by average daily gain led to a decrease in breeding value by live weight, sperm production and quality of first-generation progeny (reproductive capacity of heifers, number of calving during life). Breeding cattle with better meat forms results in more meat products, but decreased growth rate and increased fat content in fat depots and feed consumption per gain.

The problem of cattle reproduction in beef cattle breeding is becoming increasingly relevant. The reproductive capacity of bulls has a significant impact on the economic efficiency of beef production. Their selection based on the characteristics of meat productivity negatively affects the ability to reproduce. Therefore, it is necessary to consider the risks of this relationship when selecting them. The purpose of writing this scientific paper is to substantiate the feasibility of applying the trait of meat form expression in bull calves for selection to improve their breeding value and reproductive ability.

1. Methodology of determination of cattle meat form expression

The expression of meat forms of bull calves according to the methodical guidelines³ is assessed using a 60-point scale (Table 1.1).

Young cattle are divided into⁴ three groups according to muscularity: strongly muscled and widely set limbs; moderately muscled and moderately wide set limbs; weakly muscled and narrowly set limbs. Cattle suitable for efficient fattening are well-developed and healthy, with a broad, voluminous upper barrel with widely spaced ribs and relatively deep sides. These animals are large for their age and have straight lines of the bottom and top of their barrels, a high degree of symmetry and uniformity. Muscle development, bone expression (sciatic tuberosity, hips, spinous processes of lumbar and dorsal vertebrae) and barrel shape are assessed by eye examination on the rear third of the barrel and the animal as a whole. Muscle development is assessed on the parts of the barrel that are less susceptible to fat deposition, i.e. a leg of beef, rump and

² Prakhov L.P. Evaluation of bulls of meat breeds by the quality of offspring and testing of bulls by growth intensity, feed payment, meat forms: methodological guidelines. M.: MSH of the USSR, print-multiplication group VNIIMS, 1972. 18 p.

³ Prakhov L.P. Evaluation of bulls of meat breeds by the quality of offspring and testing of bulls by growth intensity, feed payment, meat forms: methodological guidelines. M.: MSH of the USSR, print-multiplication group VNIIMS, 1972. 18 p.

⁴ Minish G., Fox D. Beef production and management. Reston publishing company, ZNC. A. Prentice-hall company Reston, Uinginia, 1982. – 478 p.

forearm. The muscularity of these areas sufficiently characterizes the development of muscle tissue in the animal's body.

Table 1.1

Scale for evaluating the expression of meat forms of bull calves

Body gender and overall development of the animal	Requirements for evaluating with the highest score	Rating	Coefficient	Amount of points
General appearance and fullness of musculature	Proportional breed-typical body structure. Broad, long, with well-developed musculature	5	3	15
Chest	Broad, rounded and deep, without depressions behind the shoulder blades. A well-developed, broad, forward-leaning brisket	5	2	10
Withers, back, lower back	Wide, long, smooth, well-muscled	5	2	10
Sacrum	Smooth, wide, long, well-muscled	5	2	10
Ham	With well-developed muscles, it descends to the hock joint. The inner side of the thigh is fleshy, the top is at the level with the lower line of the barrel	5	2	10
Limbs	Strong, properly placed, with strong hooves	5	1	5
Total points		-	-	60

The difference in thickness of fat is assessed on those areas of the body where it is deposited most rapidly: an underbelly, back, at the base of the tail. Fat cattle are wider and deeper. Muscle development should be as follows: a broad posture of fore and hind limbs; greatest width of the barrel is in shoulders and centre of the forequarter, forearm muscles, kneecap are viewed from all four sides; loin is butterfly shaped; lumbar muscle protrudes from spinal groove; prominent musculature. Animals with poorer meatiness have relatively tall and long barrels (Figure 1.1). Better meat forms are characterized by low legs and short bodies (Figure 1.2).



Fig. 1.1. Bull Pavlyn 7604 has slightly worse expressed meat forms (53.5 points). A live weight is 677 kg at the age of 18 months

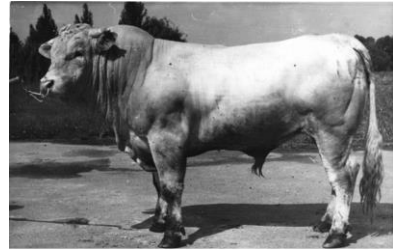


Fig. 1.2. Bull 6887 CHRUM-61 with slightly better expressed meat forms (59.5 points). A live weight is 610 kg at the age of 18 months

2. Genotypic parameters of the expression of meat forms

Fat tissue is the most variable in both quantity and distribution in the carcass. It has a significant influence on the exterior shape and appearance of the carcass due to subcutaneous fat and the deposition of fat between muscles⁵. The defined body forms of bull calves at a young age (9 months; Figure 2.1) were retained up to 1.5 years of age in 55.6 % of the animals with worse expressed meat forms and in 66.7 % of the animals with better meat forms.



relatively worse expressed



relatively better expressed

Fig. 2.1. Expression of meat forms of bull calves at the age of 9 months

⁵ Berg R.T., Butterfield R.M. New Concepts of Cattle Growth. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

The expression of meat forms has hereditary predispositions. The possibility of effective selection of cattle on it is more than among other types of farm animals. The expression of meat forms in bull calves is characterized by high and average (from 0.40 to 0.60) values of the coefficient of heritability⁶. However, it is desirable that this feature is combined with high performance. A positive relationship (0.63 – 0.93) exists between the expression of meat forms of bull calves at the age of 15 months and their slaughter yield (table 2.1). In other words, during selection only according to barrel shapes, the improvement of animals for slaughter yield is achieved at the same time. This is very important because it is much easier to select animals by meat forms than by post-slaughter yield due to the complexity of record keeping.

Table 2.1

**Correlation between performance characteristics
in meat bull calves^{7 8}**

Trait	Correlation coefficient
Evaluation of meat forms during life – slaughter yield	0.93 – 0.63
The average daily growth rate is from 8 to 15 months – meat forms at the age of 15 months.	0.5 – 0.7

We found no positive correlation between them ($r = -0.03$ to -0.12 ; Table 2.2) by studying the relationship between meat form expression and live weight and sperm production.

⁶ Leslie D.F. Genetic basis of agricultural animal breeding. M: Kolos, 1982, 391 p.

⁷ Prakhov L.P. Increase the efficiency of breeding work with meat breeds of cattle. Dairy and meat cattle breeding, 1978, No. 3. P. 33-35.

⁸ Prakhov L.P., Magamedova M.G. Use of breeding and genetic parameters in the selection of Kazakh white-headed cattle. Stock breeding in beef farming: collection of scientific papers VASHNIL. M: Kolos, 1980. p. 98-105.

Table 2.2

**Correlation between the expression of meat forms in bull calves
(n=52) and other characteristics⁹**

Trait	r±m
Live weight in 15 months.	-0.06±0.14
Live weight in 18 months.	-0.02±0.14
The average daily growth rate is from 8 to 15 months.	-0.02±0.14
Ejaculate volume	-0.03±0.14
Sperm motility	-0.04±0.14
Sperm concentration	-0.04±0.14
Total number of sperm in the ejaculate	-0.06±0.14
Total number of sperm with rectilinear translational motion in the ejaculate	-0.06±0.14
Fertilization capacity of sperm after the first insemination	-0.12±0.14

The data obtained coincide with the results of K.L. Julamanova and K.M. Dubovskova¹⁰, who reported that there is no definite relationship between the expression of meat forms of bull calves and their live weight. Thus, when evaluating and selecting bull calves based on their own productivity, it does not make sense to take into account the expression of meat forms on a 60-point scale due to the lack of reliable grounds for this. Although the appearance of the exterior of animals indicates possible productivity, it still does not allow us to predict its level¹¹.

At the same time, it was found that the height in the sacrum ($r=0.45$) and oblique barrel length ($r=0.43$) determined at 12 months of age probably correlate with the visual expression of meat forms in 15-month-old bull calves (Table 2.3). It can be considered as evidence that these measurements should be used to predict muscular development at 15 months of age.

⁹ Ugnivenko A.M., Koropets L.A. Justification of traits of selection of bull calves of meat breeds. Agricultural science and education. 2005. Vol. 6. No.3-4. p. 72-81.

¹⁰ Julamanov, K., Dubovskova K. Techniques and methods for improving Hereford cattle. Dairy and meat cattle breeding, 2000. № 4. P. 39-43.

¹¹ Maciejewski Ya. Zemba Yu. Genetics and methods of animal breeding. M: Vysshaya Shkola publ., 1988, 447 p.

Table 2.3

Relationship between the evaluation of meat forms in 15-month-old bull calves and their body measurements at 12 months (n=22)

Measurement	r±m
Height at the withers	0.11±0.22
Height in the sacrum	0.45±0.20 ^x
Chest depth	-0.12±0.22
Chest width	0.09±0.22
Oblique barrel length	0.43±0.20 ^x
Heart Girth	-0.18±0.22

Note: P>0.95

No probable correlation ($r = -0.02 \dots -0.12$) between the expression of meat forms at the age of 15 months with the live weight of bull calves at the age of 3 years and indicators of their sperm productivity is associated with a lower concentration of sperm in bull calves with better meat forms. Data of D.T. Vinnichuk and I.O. Garmash¹² also indicate the possibility of reducing the role of evaluating bulls for meat forms, as those, which are subjective and not decisive in determining breeding value. The presence of positive probable correlation coefficients with the height in the sacrum ($r = 0.45$) and oblique barrel length ($r = 0.43$) is the basis for the expediency of changing the subjective expression of meat forms on a 60-point scale with an evaluation based on the named exterior measurements during the test of bull calves. So, body measurements that indicate the large stature of bull calves (height at the withers and sacrum, oblique barrel length) can be used to predict the live weight of bull calves of meat breeds. Due to the subjectivity of evaluating the expression of meat forms on a 60-point scale, when selecting bull calves, it should not be given dominant importance, but much more attention should be paid to measuring the height at the withers and sacrum and the oblique length of the barrel (by stick).

There is also a relationship between the body structure of the sire and its sons. The correlation coefficient between these traits is $+0.3 + 0.4$ ¹³. Most of all, it manifests itself after weaning, since during the suckling period, the growth of calves is significantly affected by the mother's milk production.

¹² Vinnichuk D.T., Garmash I.O. Estimation and use of meat bulls. K: TSIOPGIPP "Plodvykonserv", 1992. 114 p.

¹³ Prakhov L.P. Evaluation of bulls of meat breeds by the quality of offspring and testing of bulls by growth intensity, feed payment, meat forms: methodological guidelines. M.: MSH of the USSR, print-multiplication group VNIIMS, 1972. 18 p.

This makes it possible to draw conclusions about the breeding value of young bull calves based on their personal productivity. The best sires selected according to the expression of meat forms produce offspring with higher meat forms at 15 months of age. A comparison of the bull calves when estimating by mean values of the main traits with the corresponding traits of the parents confirms the positive relationship between them.

3. Growth of bull calves with different expressions of meat forms

A biological feature of cattle is the uneven growth of organs and tissues and its slowing down with age until the body weight reaches about 1/3 of the weight of an adult animal. The growth rate is highest during the first months after birth, and then gradually and irregularly decreases. This is due to the relative decline in synthesis in the growing organism for an increase in the proportion of differentiated cells and tissues (their reproduction and growth are slow) and an increase in the number of reserve substances in the body.

Peculiarities of the growth of bull calves of the Ukrainian beef breed were studied in two replications. In the first one, the materials of the evaluation¹⁴ of bull calves in the Catalogue of evaluated bulls were analyzed.¹⁵ Animals at 15 months of age were distributed into two groups according to the expression of meat forms: 1) better expression (the score is higher than the average for the group of studied bull calves); 2) worse expression (the score is lower than the average for the group). Young animals of the Ukrainian meat breed with a worse expression of meat forms after weaning grow somewhat faster (by 2.7 %) until the age of 15 months, then this indicator decreases and the animals later (at 18 months of age) are aligned in live weight (table. 3.1).

The second replication of studies on the growth of bull calves of the Ukrainian meat breed with different expression of meat forms was made at "Volia" breeding plant, Cherkasy region. From birth to weaning, the offspring were kept with their mothers. They were additionally fed with concentrated feed and hay. At 8 months of age, animals that met the requirements of the first class (240 kg or more) were tested for their own performance, which lasted until they reached the age of 18 months. During

¹⁴ Prakhov L.P. Evaluation of bulls of meat breeds by the quality of offspring and testing of bulls by growth intensity, feed payment, meat forms: methodological guidelines. M.: MSH of the USSR, print-multiplication group VNIIMS, 1972. 18 p.

¹⁵ Dmtrash N. A., Leontieva Z. A., Sokol V.I. Catalog of estimated bulls of the meat direction of productivity. Under the general editorship of A. M. Okopnyi. K: MSH OF THE UKRAINIAN SSR. 65 p.

the period from 8 to 18 months of age, each bull calf with a better meat form consumed 3061 fodder units respectively, and the bull calf with a worse meat form consumed 3087 feed units (Table 3.2).

Table 3.1

Growth of bull calves with different expression of meat forms during the test, M ± m

Meat forms in 15 months of age, points		The average daily growth rate from 8 to 15 months, g	Feed costs per 1 kg of growth, feed units	Live weight at age, months, kg	
n	M ± m			15	18
21	53.4±0.49	1104±32.3	8.7±0.67	557±12.7	642±18.9
20	48.2±0.50	1134±61.8	8.0±0.43	561±19.5	642±12.7

Table 3.2

Feed consumption by bull calves with different expression of meat forms

Age period, months	Expression of meat forms	Feed								Costs	
		concentrated feed		rough		juicy		green		Total	Per 1 kg of weight gain
		Feed units	%	Feed units	%	Feed units	%	Feed units	%		
From 8 to 12	Better (n=12)	558	45.8	196	16.1	209	17.1	256	21.0	1219	8.89
	Worse (n=10)	580	46.1	189	15.0	224	17.8	266	21.1	1259	8.58
From 12 to 15	Better (n=11)	449	43.9	171	16.8	236	23.1	166	16.2	1022	10.01
	Worse (n=10)	460	45.3	140	13.6	213	20.8	208	20.3	1026	9.41
From 8 to 15	Better (n=12)	998	48.5	360	17.5	391	19.2	311	14.8	2060	8.61
	Worse (n=10)	1052	48.4	336	15.5	373	17.2	411	18.9	2172	8.53
From 15 to 18	Better (n=7)	494	45.0	117	10.7	211	19.2	276	25.1	1098	13.89
	Worse (n=6)	452	42.4	107	10.0	207	19.4	301	28.2	1067	13.17
From 8 to 18	Better (n=7)	1468	48.0	488	15.9	513	16.8	592	19.3	3061	9.62
	Worse (n=6)	1493	48.4	448	14.5	507	16.4	639	20.7	3087	9.32

Their meat forms were evaluated at 15 months of age in accordance with the guidelines given in the paper¹⁶. The formation of animals into groups for the analysis of results was made at the age of 15 months according to the value of the meat form expression score: 1) the group with better expression; 2) the group with worse expression. The growth of bull calves was studied from birth to 18 months of age.

Early-maturing animals with large meat forms have a reduced growth rate when they reach 8 months of age, while the individuals with smaller forms have a more stable growth rate and grow longer (Table 3.3). In this case, their growth rate by 18 months of age is slightly higher than that of the early-maturing individuals.

Table 3.3

**Average daily growth (g) of bull calves
with different expression of meat forms**

Age periods, from-to:	Better – over 54.5 (n=56.5)				Worse – up to 54.5 (n=51.8)			
	n	M ± m	Cv,%	σ	n	M ± m	Cv,%	σ
0-8	23	989±20.6	9.8	96.5	27	949±16.4	8.8	83.5
8-12	23	1119±51.1	21.4	239.7	27	1158±45.5	20.1	232.2
8-15	23	1129±41.8	17.4	195.9	27	1179±32.1	13.9	163.8
8-18	16	1051±45.5	16.8	176.1	20	1094±28.6	11.4	124.8
12-15	23	1140±57.5	23.7	269.6	27	1208±48.2	20.3	245.7
15-18	16	840±74.4	34.3	288.3	20	897±62.7	30.4	273.1

Bull calves with moderate expression of meat forms already at the age of 18 months have a tendency (0.5%) to the advantage behind the live weight of animals with better exterior appearance during the period of testing (Table 3.4).

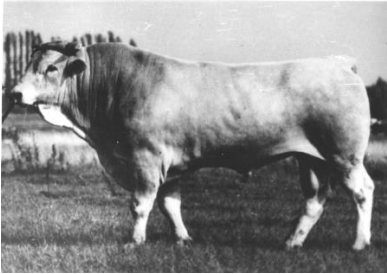
For example, those with meat forms up to a score of 54.5 at test reach an average live weight of 595 kg at 1.5 years of age, while those over 54.5 reach only 592 kg. The best of them reach a live weight of 1,320 kg at 3 years of age (Figure 3.1).

¹⁶ Prakhov L.P. Increase the efficiency of breeding work with meat breeds of cattle. Dairy and meat cattle breeding, 1978, No. 3. P. 33-35.

Table 3.4

**Live weight (kg) of bull calves
with different expression of meat forms**

Age, months	Better – over 54.5 (n=56.5)				Worse – up to 54.5 (n=51.8)			
	n	M ± m	Cv	σ	n	M ± m	Cv	σ
Newborn	23	32.8±0.6	8.9	2.9	26	32.7±0.6	9.5	3.1
3	15	120±4.2	13.0	15.6	12	113±7.3	21.4	24.2
6	15	195±7.7	14.8	28.8	12	193±8.5	14.5	28.1
8	23	274±5.2	8.9	24.4	27	264±4.1	8.0	21.0
12	23	411±7.9	9.0	37.0	27	405±7.6	9.6	38.9
15	23	513±9.5	8.6	44.3	27	514±14.4	6.9	43.5
18	16	592±13.6	8.9	52.8	20	595±9.6	7.0	41.7



Buk 099 CHRUM-3: expression of meat forms at the age of 15 months is 52 points; live weight at the age of 3 years is 1320 kg



Lionok 7070 CHRUM-63: expression of meat forms at the age of 15 months is 58 points; live weight at thy age of 3 years is 1160 kg

Fig. 3.1. Results of selection of bull calves by the expression of meat forms at the age of 15 months

However, in bull calves with worse expressed meat forms, there is a tendency for the average daily gain to increase by 4.1% from birth to 8 months of age. Perhaps this is due to the better milk productivity of their mothers, which affects the growth rate during the suckling period. According to the Chervinsky-Maligonov law,^{17 18} the organs and tissues that develop the most at this time are most affected by restricted feeding

¹⁷ Chyrvynskiy N. P. Changes in agricultural animals under the influence of intensive and insufficient feeding at a young age. Selected works. M: Rosselkhozizdat Publ., 1949. Vol. 1. P. 47-49.

¹⁸ Malygonov A.A. Selected works. M: Kolos, 1968.

at a young age. Conversely, improved nutritional conditions promote active growth of tissues developing at the appropriate age. With faster growth in the suckling period, bull calves tend to increase live weight at the age of 8 months by 3.8% and improve the expression of meat forms. In the future, the difference decreases, compared to animals with a worse exterior. However, these and other bull calves maintain a high growth rate until the age of 18 months. Bull calves with worse meat forms grow faster for a longer time. The average daily increase in their live weight from 8 to 18 months is 4.1% higher compared to their peers with better meat forms.

The trend of preference for live weight in peers with a worse expression of meat forms begins to manifest itself at the age of 15 months. Bull calves with better meat forms have greater variability in the average daily growth compared to their peers. This indicates that their adaptation to environmental conditions is relatively different, both during the suckling period and after weaning. The coefficient of variation of live weight in bull calves with worse meat forms at the age of 15 and 18 months tends to decrease compared to peers.

Consequently, against the background of lower variability in the growth rate, animals with worse expressed meat forms tend to stabilize live weight at an older age (15 and 18 months). Animals with better expressed meat forms spend 3.2% more feed units per kilogram of growth during the test period from 8 to 18 months of age (see Table 3.2); 0.9 from 8 to 15 months; 5.5% from 15 to 18 months compared to peers with worse meat forms.

4. Meat productivity of bull calves with various forms of exterior

The body structure of cattle is thought to¹⁹ affect the muscle-bone ratio and the percentage of high-value cuts in carcasses. It is not always the case that animals with better barrel structures are characterized by better meat productivity. It is proven²⁰ that Brama cattle have the same proportion of valuable beef cuts as Hereford cattle. In dairy cattle,²¹ the proportions of high-value cuts are the same as those of meat breeds. Breeds that are characterized by the dairy type are now increasingly used for beef

¹⁹ Berg R.T., Butterfield R.M. *New Concepts of Cattle Growth*. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

²⁰ Butler O. D. The relation of conformation to carcass traits. *Journal of animal science*, 1957. 16(1). 227-233.

²¹ Cole J. W., Ramsey C. B., Hobbs C. S., Temple R. S. Effects of type and breed of British, zebu, and dairy cattle on production, carcass composition, and palatability. *Journal of dairy science*, 1964. 47(10), 1138-1144.

production in many countries around the world. Animals that are very different in shape are almost identical in the distribution of muscle mass in carcasses²². Animals with a dense body structure have a large mass of muscles. They produce a higher percentage of the high-value parts of their respective cuts. With similar fatness, animals with more rounded shapes have insignificant advantages (table 4.1).

Table 4.1

Comparison of carcasses of animal analogues in terms of weight and fatness, which have different body structures²³

Trait	Body structure	
	better	worse
Number of carcasses	12	12
Carcass evaluation (on a seven-point scale)	5.3	3.6
Bones, %	15.0	15.8
Fat, %	18.2	17.4
High-value cuts, %	42.0	41.0
Lean pulp in high-value cuts, %	45.8	45.8
Muscular fibre, cm ²	52.6	48.3

Well-muscled animals with a low fat content in the carcass have a higher percentage of muscle tissue and less bone. In animal carcasses with better body shapes, the ratio of muscles and bones is slightly better. The carcasses of animals with better forms are fatter. Animals with better forms do not have significant advantages in terms of the share of high-value cuts or the distribution of lean meat. A thicker lumbar cut in animals with a better exterior is associated not with a larger area of the muscular fibre, but with a layer of fat covering it. The better shapes of the body structures are achieved by excessive fat deposition, which negates the insignificant advantages in the muscle-bone ratio.

Muscle tissue affects the shape of the barrel of cattle due to the variability of its mass, and not due to the difference in the relative size of the muscles, a certain role in this is also played by fat between the muscles,

²² Butterfield R.M. Estimation of Carcass and Appraisal of Meat Animals, CSSRO, Melbourne, 1963.

²³ Harrington G. The shape of beef cattle and their carcasses in Relation to carcass merit in Beef in the Seventies. An Foras Taluntais, Dublin, 1971.

shifting them to the surface²⁴. Muscular animals are characterized by the development of muscles in those parts of the body where they are not surrounded by fat (in the forearm area). Consequently, fat tissue affects the structure of the animal's body. Fat under the skin most affects the shape of the exterior, because it lies directly under it and deeper²⁵. As the amount of fat in the carcass increases, its distribution plays an increasingly important role in determining the shape of the barrel.

At the present stage of meat cattle breeding in Ukraine, it is important to know the features of formation of meat productivity in animals at different rates of meat form expression. This will allow us to predict it depending on the age and shape of the exterior. Therefore, we justified the optimal expression of meat forms of big-growing Ukrainian meat breeds, determining the increase in the mass of their carcasses, internal fat and body organs per unit of live weight and per day of life. A study to establish the expediency of growing Ukrainian meat breed bull calves with different expressions of meat forms for meat was conducted at "Volia" breeding plant, Cherkasy region. Selected animals up to 6-7 months of age were raised near their mothers using suckling. They were additionally fed with concentrated feed and hay. During this period, they were tested for the reliability of their origin by blood type factors. After weaning up to 8 months of age, they were accustomed to a typical diet and conditions of keeping. At the age of 8 months of age, the animals were tested for their own performance, which lasted until they reached 18 months of age (4 heads in the group), 21 months of age (3 heads in the group) and 23 months of age (3 heads in the group), respectively. The total level of their feeding was calculated to obtain an average daily increase from 1000 to 1200 g. The mass of feed eaten by each bull calf was taken into account every decade (two consecutive days) by weighing the specified feeds and their residues. Based on the actual feed consumed, their energy value (in feed units) and costs per 1 kg of live weight gain were calculated. For the period from 8 to 18 months of age, from 8 to 21 months of age and from 8 to 23 months of age, each bull calves consumed 2873 and 2886, 4277 and 4348 and 5545 and 5509 feed units, respectively (Table 4.2). The share of concentrated feed in the diet from 8 to 18 months of age was

²⁴ Berg R.T., Butterfield R.M. *New Concepts of Cattle Growth*. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

²⁵ Harrington G. *The shape of beef cattle and their carcasses in Relation to carcass merit in Beef in the Seventies*. An Foras Taluntais, Dublin, 1971.

45.2% and 46.6%, respectively, 47.5 and 47.7% from 8 to 21 months of age, 48.7% and 78.6% from 8 to 23 months of age. There was no significant difference in animal feed intake between the groups. The live weight of animals and their average daily weight gain from birth to 18, 21 and 23 months of age were determined. Live weight was determined by individual weighing at the end of each month in the morning before feeding. At 8-, 12-15-, 18-, 21-, 23-month of age, bull calves were weighed for two consecutive days with the deduction of average weight.

The animals were slaughtered at Cherkasy meat processing plant. Before that, they were weighed before and after 24 hours of starvation (pre-slaughter live weight) with free access to water. To analyze the results of slaughter, animals were grouped by the method of balanced analogue groups²⁶. The difference between animals by age in the groups was up to 5%. After slaughter, the slaughter mass (paired carcass) was determined²⁷. In relation to its pre-slaughter live weight, the slaughter yield (carcass yield) was calculated. Net weight gain (Ng) for each day of life was determined according to ICAR²⁸ using the formula (4.1).

$$Ng = \text{slaughter weight (carcass), kg} \times 1000 / \text{age at slaughter, day} \quad (4.1)$$

After cleaning the carcasses, the absolute mass of the cut-offs was weighed and their proportion to the mass of the carcass was determined. Later, boning of the left half-carcasses of bull calves was made. After that, bones, muscle tissue, tendons and ligaments, and fat tissue were weighed. The right half-carcasses of categories I and II of fatness were divided into eleven cuts (fig. 4.1). Beef in accordance with GOST 7595-79 was divided into three grades: the highest, first and second. The first class includes hip (1), lumbar (2), dorsal (3), scapular (4), shoulder (5) and thoracic (6) cuts. The second class includes neck cut (7) and armpit (8). The third grade includes cut (9), front gaskin (10) and rear gaskin (11).

²⁶ Ovsianikov A. I. Fundamentals of experimental business in animal husbandry. Study guide. M: Kolos, 1976, 304 p.

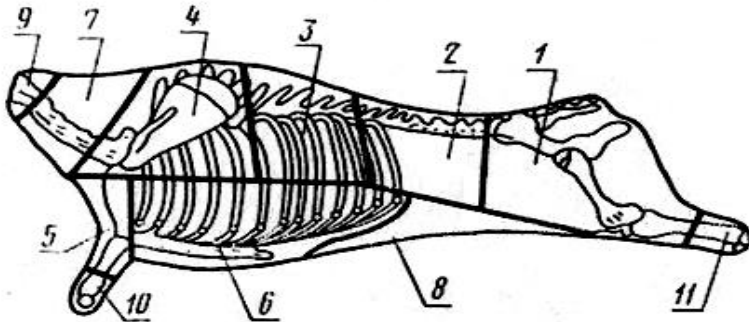
²⁷ Ugnivenko A.M., Antonyuk T. A., Koropets L.A., Nosevych D.K. et al. Workshop on specialized meat cattle breeding. K: "Agrarian education", 2010, 265 p.

²⁸ International Committee for Animal Recording (2009). De international consensus of recordices practices / Approbata a Goentum Assembly held in Niagara Falls, USA, on 18 June 2008. P. 91-189.

Table 4.2

Feed consumption by bull calves and diet structure²⁹

Feed, kg	Test period, months.											
	from 8 to 18 months				from 8 to 21 months				from 8 to 23 months			
	Expression of meat forms, points											
	57,8 (n=4)		51 (n=4)		58,0 (n=3)		54,2 (n=3)		56,7 (n=3)		53,5 (n=3)	
	Feed unit	%	Feed unit	%	Feed unit	%	Feed unit	%	Feed unit	%	Feed unit	%
Rough	470	16.4	476	16.5	900	21.0	907	20.8	853	15.4	942	17.1
Juicy	428	14.8	406	14.1	655	15.3	707	16.3	816	14.7	830	15.1
Green	677	23.6	659	22.8	691	16.2	685	15.8	1173	21.2	1059	19.2
Concentrated	1298	45.2	1345	46.6	2031	47.5	2049	47.1	2703	48.7	2678	48.6
Total	2873	100.0	2886	100.0	4277	100.0	4348	100.0	5545	100.0	5509	100.0
Costs per 1 kg of weight gain	8.68	-	8.64	-	11.73	-	10.83	-	13.95	-	13.15	-



1 – hip, 2 – lumbar, 3 – dorsal, 4 – scapular, 5 shoulder, 6 thoracic, 7 – neck cut, 8 – armpit; 9 – sticking, 10 – front gaskin, 11 – rear gaskin

Fig. 4.1. Scheme of retail cutting of beef carcasses into cuts (GOST 7595-79)

²⁹ Ugniyvenko A.N. Productivity and reproducibility of bull calves with different expressions of meat forms. Zootechnical science is an important factor for European-type agriculture. Maksimovka, Moldova, 2016. Pp. 741-750.

Fat tissue in accordance with DSTU 3938-99 was divided into slaughter fat (subcutaneous) and intermuscular. In accordance with DSTU 3938-99, various types of internal fat tissue were studied in animals, in particular, adrenal, intestinal, pre-gastric and pericardial. Adrenal fat was separated from the kidneys and from the inside of the lower back and pelvis. The fat covering the paunch is the fat of the omentum. Fat from the intestines is fat that is deposited in the mesentery surrounding the intestines. They were weighed to compare subcutaneous and intermuscular fat tissue. Total fat tissue mass was defined as the sum of internal fat and fat from the carcass.

After deboning, the muscle-bone ratio, meat index, and muscle tissue index were determined. The muscle-bone ratio was calculated as the ratio of muscle tissue to bone³⁰. The index of muscle tissue was determined by the ratio of muscle tissue to the mass of bones, fat tissue and tendons and ligaments³¹. The meat index was defined as the ratio of muscle, connective and fat tissue to bones³². After slaughter, the paired hide was removed and its mass was determined on the scale in its pure form without remnants of muscle and fat tissue, blood clots and dirt and "hide manure". The length of the hide was measured along the spine from the upper edge of the neck in the middle between the horns to the line connecting the ends of the sciatic tubercles. The width was measured along a line located in the middle third of the hide. Before measuring, the hide was spread out on a table; creases and other irregularities were straightened out without stretching the length and width.

The mass and yield of carcasses and internal fat, as well as the net growth of bull calves depend on the expression of their meat forms^{33 34 35}

³⁰ Berg R.T., Butterfield R.M. *New Concepts of Cattle Growth*. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

³¹ Tkachuk V.M. Muscle tissue index as a criterion for assessing the meat content of animals. *Scientific Bulletin of the National Agrarian University*, 2000. Issue 21. P. 106 – 111.

³² Cherkashchenko I.I. Assessment of cattle by morphological characteristics. *Meat industry*. 1972. No. 11. P. 27-34.

³³ Ugnivenko A. M. Morphological composition of carcasses of the bull calves of Ukrainian meat breed with different expression of meat forms. *Bulletin of Sumy NAU*. 2015. Issue 6 (28). Pp. 157-160.

³⁴ Ugnivenko A.M. Morphological composition of anatomical parts of half-carcasses of the bull calves with different expression of meat forms. *Scientific paper Sworid*, 2015b. Vol. 11. Issue 3 (40). "Agriculture". Ivanovo: "Nauchnyi Mir" pp. 31-35.

³⁵ Kolisnyk O.I., Ugnivenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. *Meat productivity of cattle: Monograph*. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

^{36 37} (table 4.3). At the age of 18 and 21 months, bull calves with better meat forms tend to have a 5.0 and 2.6% advantage in carcass yield over less rounded peers. In terms of net growth, advantage is 2.1 and 6.4 %. Animals with better meat forms have a higher internal fat yield at the age of 21 and 23 months, i.e.9.1 and 25.9 %.

Table 4.3

**Traits of slaughter of bull calves
by different expression of meat forms**

Trait	Age of slaughter, months					
	18		21		23	
	Expression of meat forms, points					
	57.8 (n=4)	51.8 (n=4)	58.0 (n=3)	54.2 (n=3)	56.7 (n=3)	53.5 (n=3)
Actual live weight, kg	566±23.3	588±19.0	639±7.79	605±32.6	654±22.2	650±12.8
Live weight after starvation, kg	538±21.2	553±22.9	604±15.8	568±27.0	620±28.7	623±14.5
Carcass weight, kg	336.2±17.4	328.8±14.9	385.7±9.2	354.2±20.7	367.7±11.2	383.2±26.1
Carcass output, %	62.5±0.98	59.5±1.21	63.9±0.96	62.3±0.96	59.3±1.15	61.6±4.10
Internal fat, kg	11.8±1.36	13.4±1.48	14.7±3.24	12.5±0.85	20.9±6.91	17.1±3.66
Internal fat, %	2.2±0.31	2.4±0.36	2.4±0.55	2.2±0.07	3.4±1.03	2.7±0.60
Net gain, g	619±16.5	607±33.8	595±23.6	559±27.6	523±11.9	539±41.9

Comparing the slaughter yield in animals with different meat forms is not of practical importance if the reasons underlying the difference in productivity between the groups are not known. Other factors that affect the slaughter yield also include the mass of organs and body parts of animals that are not part of carcasses, such as the head, legs, internal organs, etc. (table 4.4). Bull calves, which are characterized by better meat forms, tend to have lower absolute and relative head weights.

³⁶ Ugniyenko A.N. Productivity of bulls with different expressions of meat forms. Current problems of intensive development of animal husbandry. Gorki, 2017. Part 2. Pp. 256-260.

³⁷ Ugniyenko A.N. The expediency of growing bulls with different expressions of meat forms for the production of commercial and breeding products. Lucrări științifice: [în vol.]. Univ. Agrarăde Stat din Moldova; red.-șef: Gh. Cîmpoieș. Chișinău: UASM, 20156. Vol. 44. P. 148-152.

Table 4.4

**Mass of organs and body parts of bull calves
that are not part of the carcass^{38 39}, M ± m**

Organ 1	Age of bull calves, months					
	18		21		23	
	Expression of meat forms, points					
	57.8 (n=4) 2	51.8 (n=4) 3	58.0 (n=3) 4	54.2 (n=3) 5	56.7 (n=3) 6	53.5 (n=3) 7
Head, kg	18.0±1.42	19.6±1.41	19.4±0.47	19.6±0.31	19.5±1.00	20.1±0.41
— // —, %	3.4±0.15	3.5±0.12	3.2±0.15	3.5±0.11	3.2±0.08	3.2±0.08
Liver, kg	6.4±0.44	6.5±0.65	6.4±0.41	6.2±0.13	6.6±0.20	6.5±0.29
— // —, %	1.2±0.05	1.2±0.06	1.1±0.08	1.1±0.07	1.1±0.08	1.0±0.08
Lungs, kg	4.0±0.14	4.1±0.43	4.8±0.12	5.1±0.12	5.0±0.29	5.5±0.67
— // —, %	0.7±0.03	0.7±0.10	0.8±0.07	0.9±0.07	0.8±0.07	0.9±0.14
Heart, kg	1.7±0.11	1.9±0.04	2.2±0.22	2.0±0.11	2.0±0.18	2.1±0.34
— // —, %	0.3±0.01	0.4±0.01	0.4±0.04	0.4±0.03	0.3±0.01	0.3±0.06
Diaphragm, kg	1.6±0.34	1.6±0.27	2.3±0.17	2.1±0.39	2.7±0.43	2.6±0.32
— // —, %	0.3±0.07	0.3±0.07	0.4±0.04	0.4±0.04	0.4±0.08	0.4±0.07
Kidneys, kg	1.0±0.17	1.1±0.15	0.9±0.18	1.0±0.00	0.9±0.09	0.9±0.04
— // —, %	0.2±0.03	0.2±0.05	0.1±0.04	0.2±0.00	0.1±0.04	0.1±0.00
Intestines, kg	9.6±2.05	8.5±0.42	9.1±0.61	8.7±0.55	7.8±1.47	9.3±1.09
— // —, %	1.9±0.35	1.6±0.00	1.5±0.14	1.6±0.11	1.2±0.16	1.5±0.15
Rear hoof, kg	3.0±0.14	2.9±0.21	3.0±0.14	3.2±0.07	3.3±0.16	3.6±0.31
— // —, %	0.6±0.00	0.6±0.07	0.5±0.00	0.6±0.04	0.5±0.04	0.6±0.04
Metatarsal bone, kg	2.6±0.07	2.6±0.25	2.5±0.08	2.7±0.14	2.5±0.15	2.6±0.58
— // —, %	0.5±0.00	0.5±0.00	0.4±0.00	0.5±0.04	0.4±0.00	0.4±0.07
Front hoof, kg	3.2±0.07	3.3±0.21	3.3±0.27	3.6±0.15	3.6±0.12	3.8±0.19
— // —, %	0.6±0.00	0.7±0.07	0.6±0.04	0.6±0.04	0.6±0.00	0.6±0.00
Metacarpal bone, kg	1.8±0.14	1.7±0.28	1.8±0.11	1.9±0.08	1.7±0.12	1.9±0.19
— // —, %	0.4±0.07	0.4±0.07	0.3±0.00	0.3±0.00	0.3±0.00	0.3±0.00
Paired hide, kg	45.5±1.98	50.3±3.09	52.7±1.47	53.8±3.09	54.0±1.84	52.0±2.45
— // —, %	8.5±0.03	9.1±0.35	8.7±0.15	9.5±0.37	8.7±0.25	8.3±0.50
Tail, kg	1.3±0.18	1.3±0.20	1.2±0.29	1.3±0.30	1.5±0.14	1.0±0.04
— // —, %	0.2±0.04	0.2±0.04	0.2±0.05	0.2±0.07	0.3±0.02	0.2±0.00

³⁸ Kolisnyk O.I., Ugnivenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

³⁹ Ugnivenko A. M. Signs of the slaughter of bulls of the Ukrainian meat breed with different expression of meat forms. Collection of scientific works of Bilotserkivskiyi NAU. 2015. No. 1 (116). Pp. 131-135.

Закінчення табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7
Spleen, kg	1.4±0.39	1.0±0.38	1.2±0.30	1.1±0.02	1.6±0.00	0.9±0.07
— // —, %	0.2±0.07	0.2±0.07	0.2±0.05	0.2±0.01	0.3±0.01	0.2±0.01
Trimblings, kg	5.9±0.60	5.3±0.45	5.5±0.71	4.4±1.3	5.5±0.64	4.6±0.07
— // —, %	1.0±0.06	0.9±0.09	0.9±0.16	0.8±0.10	1.1±0.09	0.9±0.04
Rennet stomach + tripe, kg	11.9±0.43	13.2±0.41	12.6±0.78	11.9±0.90	11.4±0.35	12.3±0.07
— // —, %	1.9±0.06	2.1±0.09	2.1±0.12	2.1±0.09	2.2±0.01	2.3±0.06
Tongue, kg	1.5±0.07	1.4±0.11	1.6±0.08	1.5±0.05	1.6±0.08	1.7±0.18
— // —, %	0.3±0.01	0.3±0.01	0.3±0.01	0.3±0.01	0.3±0.01	0.3±0.03

At 21 and 23 months of age, the animals with better meat forms have lower absolute and relative lung weights. Bull calves with rounded body shapes have an average of 13.0...24.3% more trim fat and muscle tissue from the carcass than peers with worse meat forms. Thus, bull calves with better meat forms show a tendency to increase net growth (up to 18 and 21 months of age), the carcasses yield (at 18 and 21 months of age), internal fat (at 21 and 23 months of age), cut of slaughter fat and meat from the carcass (at 18, 21 and 23 months of age) and feed costs for live weight gain after 8 months of age, reduction of head and lung weight in all age periods studied. Bull calves with more rounded body shapes have worse development of abomasum and rumen than their peers, who had worse meat forms.

The proportion of muscle tissue in carcasses of bull calves with better meat forms increases, in particular the highest grade and the bone content decreases, which is characteristic of early-maturing animals⁴⁰⁴¹⁴²⁴³⁴⁴

⁴⁰ Ugnivenko A. M. Morphological composition of carcasses of the bull calves of Ukrainian meat breed with different expression of meat forms. Bulletin of Sumy NAU. 2015. Issue 6 (28). Pp. 157-160.

⁴¹ Ugnivenko A.M. Morphological composition of anatomical parts of half-carcasses of the bull calves with different expression of meat forms. Scientific paper Sworid, 2015b. Vol. 11. Issue 3 (40). "Agriculture". Ivanovo: "Nauchnyi Mir" pp. 31-35.

⁴² Ugnivenko A. M. Signs of the slaughter of bulls of the Ukrainian meat breed with different expression of meat forms. Collection of scientific works of Bilotserkivskyi NAU. 2015. No. 1 (116). Pp. 131-135.

⁴³ Kolisnyk O.I., Ugnivenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

⁴⁴ Ugnivenko A.N. To the problem of using the evaluation of meat forms in the selection of meat cattle. Vestnik Brianskoi GSHA. Kokino, Ed. FG OU VPO "Briansk State Agricultural Academy". 2015. No. 3-1. P. 12-15.

(table 4.5). They also have more internal fat and fat in the carcass and a higher slaughter yield. Excess fat tissue is cut off during carcass stripping, which significantly reduces their advantage in carcass yield compared to bull calves, which have worse meat forms.

Table 4.5

Morphological composition of bull calves carcasses with different expression of meat forms, M±m

Tissue	Age of slaughter, months					
	18		21		23	
	Meat forms, points					
	57.8 (n=4)	51.8 (n=4)	58.0 (n=3)	54.2 (n=3)	56.7 (n=3)	53.5 (n=3)
Half-carcass weight, kg	167.4±6.29	164.5±4.01	188.3±4.71	180.0±9.57	189.7±16.07	198.7±5.40
Muscle, kg	127.4±6.19	124.1±5.49	142.5±5.96	135.3±8.48	142.1±13.98	146.8±2.21
Muscular, %	76.1±0.89	75.4±1.98	75.7±1.47	75.2±0.96	74.9±1.56	73.9±0.88
Including the highest grade, kg	25.4±2.14	22.2±2.40	40.1±5.53	32.2±1.07	44.2±11.64	39.2±9.37
--/--, %	19.9±2.62	17.9±2.38	28.1±2.52	23.8±1.23	31.1±5.51	26.7±4.07
first, kg	54.2±8.43	52.6±8.07	51.8±0.66	56.6±6.78	51.3±5.31	56.3±4.53
--/--, %	42.6±4.81	42.4±4.94	36.4±1.70	41.8±2.37	36.1±4.75	38.4±2.22
second, kg	47.8±3.00	49.3±2.66	50.6±1.37	46.5±1.73	46.6±10.82	51.3±5.95
--/--, %	37.5±2.80	39.7±2.97	35.5±0.90	34.4±1.68	32.8±8.02	34.9±3.89
Bone, kg	27.0±0.72	29.1±1.25	30.5±0.49	32.3±2.11	30.4±0.72	35.2±4.11
--/--, %	16.2±0.79	17.7±0.84	16.2±0.39	18.0±1.21	16.2±0.99	17.7±1.58
Connective, kg	5.6±0.78	6.2±0.94	9.3±1.31	7.1±1.04	7.7±0.68	8.8±1.16
--/--, %	3.3±0.63	3.8±0.65	4.9±0.73	3.9±0.78	4.1±0.27	4.4±0.47
Fat, kg	7.4±0.99	5.2±1.21	6.0±0.95	5.2±1.62	9.4±2.49	7.8±2.55
--/--, %	4.4±0.50	3.2±0.78	3.2±0.58	2.9±0.71	5.0±1.26	3.9±1.31
Muscle-bone ratio	4.7±0.29	4.3±0.29	4.7±0.21	4.2±0.34	4.7±0.34	4.2±0.41
Muscle tissue index	3.2±0.15	3.1±0.32	3.1±0.24	3.0±0.10	3.0±0.24	2.8±0.13
Meat content index	5.0±0.33	4.5±0.25	4.9±0.19	4.4±0.38	5.0±0.37	4.4±0.43

There is also an increase in the mass of muscle tissue, along with an increase in the total mass of half-carcasses in older bulls. In 23-month-old bull calves with better expressed meat forms compared with 18-month-old bull calves, its quantity increases by 1.12 times, and by 1.18 times in bull calves with worse expressed meat forms. Relative muscle mass is highest (76.1 and 75.4 %) in 18-month-old bull calves. By the age of 23 months, the percentage of muscle tissue in the carcass decreases by 1.2% and 1.5 %. In bull calves with better expressed meat forms, the yield of muscle tissue of the highest grade averages from 19.9 to 31.1%, and less than 2.0 to 4.4 points in bull calves with worse expressed meat forms. Its content tends to increase with age. In young animals at the age of 23 months, the yield of second-class muscle tissue is significantly reduced.

The proportion of bones in the half-carcasses of bull calves depends on the expression of their meat forms and ranges from 16.2 to 18.0 %. As they worsen, the bone content increases. Thus, the carcass in its components is an extremely variable feature. In animals with better meat forms, fat accumulation occurs with a lower mass than in cattle with worse meat forms, which contain more bones and less fat and muscle tissue in carcasses. Bull calves with worse meat forms retain muscle growth for a longer time than the deposition of fat in fat depots in large quantities will begin.

Bull calves that have better expression of meat forms are characterized by significantly better indices of muscle-to-bone ratio, meat content and muscle tissue. The values of these indices tend to increase with improving meat forms in animals. There are no significant features of changes in the muscle tissue index. In all age periods, it is slightly higher in animals with better meat forms. As meat forms in animals improve, there is a tendency to increase the muscle-to-bone ratio. In the postnatal period, their muscles grow relatively faster than their bones, and they have more muscle tissue relative to bone mass during the study periods.

Cattle with better meat forms of the exterior do not have significant advantages in the morphological composition of carcasses. Animals with better forms have more fat tissue in the carcass. They have an advantage in the yield of premium pulp, which is associated with higher fat content. Despite the difference in body structure, there is virtually no difference between groups of animals in terms of the percentage of muscle tissue.

In animals with better meat forms, there is a slight advantage in the ratio of muscle tissue to bones, connective tissue and fat. There is a perceptible difference in the distribution of fat in the carcass. Well-

muscled animals with a higher fat content in the carcass have a higher muscle content and less bone content.

Brännäng was one of the first to study the features of fat deposition in depots that are not part of the carcass⁴⁵. The amount of fat tissue in the body of animals varies depending on their species⁴⁶, breeds and pedigrees^{47 48}, lines⁴⁹, age⁵⁰, gender⁵¹, feeding conditions⁵², and housing^{53 54}. It should be noted that the problem of the growth of internal fat tissue, which has a low nutritional value in the body of animals with better and worse meat forms, is not sufficiently revealed. Usually,⁵⁵ fat

⁴⁵ Brannang, E. Studies on monozygous cattle twins. 18. The effect of castration and age of castration on the growth rate, feed conversion and carcass traits of Swedish Red and White cattle. *Lantbrukshögskolans Annaler*, 1966. 32. 329-415.

⁴⁶ Berg R.T., Butterfield R.M. *New Concepts of Cattle Growth*. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

⁴⁷ Casas E., Thallman R. M., Kuehn L. A., Cundiff L. V. Postweaning growth and carcass traits in crossbred cattle from Hereford, Angus, Brangus, Beefmaster, Bonsmara, and Romosinuano maternal grandsires. *Journal of animal science*, 2010. 88(1). 102-108.

⁴⁸ Lavrynyuk O.A. Assessment of cattle meat productivity. Collection of scientific works of RUP scientific and practical center of the National Academy of Sciences for animal husbandry, Zhodino, 2013. S.

⁴⁹ Ilitskaia E.Yu. Formation of meat products of bulls of the Carpathian intra-breed type of the Ukrainian red-mottled dairy breed. Collection of scientific papers of RUP Scientific and practical center of the National Academy of Sciences of Belarus for animal husbandry, 2013. P. 92-93.

⁵⁰ Shevchenko N.I. Fat tissue of cattle at some stages of ontogenesis. Scientific foundations of beef production. Papers of the Beef Livestock Experimental Station of the Ukrainian Agricultural Academy, 1968. Vol. 11. P. 79-83.

⁵¹ Levantine, D.L. Theory and practice of increasing meat productivity in cattle breeding. M: Kolos, 1966, 408 p.

⁵² Svechin K.B., Shevchenko N.I. Fat deposits in the bodies of cattle depending on their age and feeding level. Collection of "Feed and feeding of agricultural animals". K: Urozhay, 1964. Issue 1.

⁵³ Belovodova A.K. Development and chemical composition of fat tissue of castrates kept at high and low levels of feeding. Scientific works of USHA. Issue 45. Intensification of beef production. Papers of the Beef Livestock Experimental Station of the Ukrainian Agricultural Academy, 1971. Vol. 111. P. 100-102.

⁵⁴ Mc Parland S., Kearney J.F., MacHugh D.E., Berry D.P. Inbreeding effect on post weaning production traits, conformation and calving performance in Irish beef cattle. *Journal of Animal Science*, 2008. 86. 3338-3347.

⁵⁵ Zhao G., Zhang T., Liu Y., Wang Z., Xu L., Zhu B., ... Xu L. Genome-wide assessment of runs of homozygosity in Chinese wagyu beef cattle. *Animals*, 2020. 10(8), 1425.

tissue under the skin, between the muscles and intramuscular fat tissue are studied. Recently, few data have been published on the distribution of fat by the fat depot in better and worse meat forms of cattle. This indicates gaps in our knowledge, as the amount and distribution of fat can significantly affect the mass of the carcass. The low cost of fat from various depots also does not encourage research in this direction. This kind of information would be useful to explain the differences in different levels of slaughter yield (carcasses). Features of fat tissue deposition in bull calves with better and worse meat forms should be known in order to effectively and purposefully produce beef with a higher yield of valuable components.

Features of fat tissue formation in bull calves of the Ukrainian meat breed, with different expressions of meat forms were studied⁵⁶. It was found that the deposition of fat in different parts of the body of animals with different expressions of meat forms is uneven^{57 58} (table 4.6). The amount of total fat from the carcass and internal fat varies significantly under the influence of the expression of meat forms. Absolute indices of their mass indicate that bull calves with better forms have more internal fat, and less in the carcass.

Animals with better meat form expression at 18 and 23 months of age have 36.8% and 3.8% more slaughter fat and 21.4% and 56% more intermuscular fat deposition respectively. Obesity of bull calves with better meat forms leads to an increase in feed consumption by 1 kilogram of growth (see table 3.2) because cattle spend about 2-2.5 times more nutrients on the formation of fat tissue than on muscle tissue. Unfortunately, the desired meat forms significantly affect the size of fat depots, that is, a factor that is increasingly incompatible with the high yield of marketable products, since consumers do not want to buy fat at the price set for beef.

⁵⁶ Ugnivenko A. M. Distribution of bones in the anatomical parts of half-carcasses of bull calves, which have different expressions of meat forms. *Nauk. Vestnik NUBiP Ukrainy. Series: "Technology of production and processing of livestock products"*, 2016b. Issue 250. Pp. 200-204.

⁵⁷ Ugnivenko A.M., Petrenko S.M., Nosevych D.K., Tokar Yu.I. Scientific foundations of the development of meat cattle breeding in Ukraine. Monograph. K: Komprint, 2016, 330 p.

⁵⁸ Kolisnyk O.I., Ugnivenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

Table 4.6

**The content of fat tissue in the fat depots of bull calves
with different expression of meat forms⁵⁹, M ± m**

Fat tissue	Age of slaughter, months					
	18		21		23	
Meat forms, points	57.8 (n=4)	51.8 (n=4)	58.0 (n=3)	54.2 (n=3)	56.7 (n=3)	53.5 (n=3)
Raw fat, kg Per 1 kg of live weight, g	18.7±1.09 34.9±2.30	18.5±2.45 34.0±5.68	20.8±3.96 34.5±6.88	19.4±1.80 31.0±2.93	30.3±8.95 73.3±14.16	24.9±6.20 40.0±10.01
Incl. from caul fat, kg -/-,% Per 1 kg of live weight, g	2.7±0.77 13.9±3.73 5.1±1.60	3.5±0.81 18.3±2.44 6.5±1.71	3.9±1.34 18.2±3.39 6.5±2.30	3.0±0.27 17.4±1.59 5.3±0.29	6.2±1.51 20.9±1.54 9.9±2.45	5.1±1.26 20.6±0.96 8.2±2.01
Pericardial, kg -/-,% Per 1 kg of live weight, g	0.8±0.20 4.6±1.35 1.5±0.36	1.0±0.19 6.1±1.75 1.9±0.28	0.9±0.09 4.3±0.82 1.4±0.19	1.1±0.18 6.2±1.51 1.9±0.35	1.3±0.41 4.1±0.21 2.0±0.64	0.5±0.25 2.6±1.75 0.8±0.39
Paranephritis, kg -/-,% Per 1 kg of live weight, g	2.4±0.60 12.8±2.87 4.6±1.24	2.6±0.94 13.0±3.22 4.8±1.93	3.4±0.88 16.0±1.19 5.6±1.50	2.7±0.57 15.0±2.20 4.7±0.90	5.7±2.46 17.4±4.24 9.3±4.18	4.8±2.09 18.0±3.64 7.6±3.33
From the intestines, kg -/-,% Per 1 kg of live weight, g	5.9±0.54 31.3±1.73 10.9±0.74	6.3±0.31 35.6±5.79 11.5±0.66	6.6±1.11 31.9±0.70 11.0±1.95	5.7±0.32 32.8±2.57 10.1±0.12	7.8±3.10 25.4±5.9 8.9±2.21	6.6±0.64 28.2±4.85 10.7±1.24
Subcutaneous, kg -/-,% Per 1 kg of live weight, g	5.2±0.99 28.3±5.92 9.6±1.50	3.8±0.91 20.2±4.64 6.9±1.66	4.4±0.72 21.3±1.54 7.3±1.29	3.3±0.54 18.5±1.80 5.2±0.99	5.5±1.14 19.9±5.27 8.9±2.21	5.3±1.75 20.8±2.85 8.6±2.85
Intermuscular, kg -/-,% Per 1 kg of live weight, g	1.7±0.60 9.2±3.3 3.2±1.21	1.4±0.58 6.8±2.17 2.6±1.19	1.7±0.32 8.2±1.69 2.8±0.60	2.0±1.19 5.3±7.4 3.3±1.91	3.9±1.56 12.2±2.16 5.8±4.88	2.5±0.87 9.8±1.07 4.0±1.38
The ratio of the proportion of subcutaneous fat to intermuscular fat	3.1	2.7	2.6	1.7	1.4	2.1

⁵⁹ Ugniyenko A.N. Distribution of fat tissue in the body of bull calves that have a different expression of meat. Scientific papers of Sworld, 2016. Vol. 6. Issue 2 (43). Ivanovo: Nauchnyi mir. P. 39-43.

Internal fat deposited early does not affect the expression of meat forms. In 18- and 21-month-old bull calves, their expression is more affected by subcutaneous fat, which is deposited late, and in 23-month-olds also by intermuscular fat. Differences in the percentage of fat in the carcass are mainly due to the different timing of the beginning of its accumulation, and not the rate of accumulation in this phase. The stronger the breed is selected at 18 and 21 months of age in terms of meat quality, the higher the deposition of subcutaneous and intermuscular fat. During the accounting age period from 18 to 23 months in bull calves with better meat forms, subcutaneous (slaughter fat) tissue increases by 3.8 % (table 4.7). The amount of fat tissue between the muscles increases by 56% during this period.

Table 4.7

Advantages of fat distribution in the depot in bull calves with improved meat forms^{60 61}, %

Depot	Age, months		
	18	21	23
Total fat tissue	1.1	7.2	21.7
Internal fat	- 88.1	19.4	23.5
Including from forestomach	- 77.1	30.0	21.6
- //- pericardial	- 80.0	- 81.8	2.60
- //- from kidneys	- 92.3	25.9	18.8
- //- from intestines	- 93.7	15.8	18.2
In carcass, including under the skin	36.8	33.3	3.8
- //- intermuscular	21.4	17.6	56.0

Bull calves with better meat forms have a higher percentage of subcutaneous fat already at the age of 18 months. The more animals are

⁶⁰ Kolisnyk O.I., Ugnivenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

⁶¹ Ugnivenko A. M. Productivity of bull calves of Ukrainian meat breed with different expression of meat forms. Collection of scientific works of Vinnytsia Agrarian University. Series: "Agricultural Science and food technologies" 2016. Issue 2 (92). Pp. 174-177.

selected according to traditional meat forms, the higher their ratio of subcutaneous fat to intermuscular fat. Bull calves with better meat forms deposit more fat in the subcutaneous depot than bull calves with worse ones. Nutrient consumption for muscle and bone growth does not differ between the worse and better meat forms of bull calves. Individuals with worse meat forms retain muscle and bone growth longer than their peers. Since bull calves use nutrients for muscle and bone growth due to their worse meat forms, the beginning of fat deposition in them occurs later. Fat between muscles, like other fat deposits, is deposited last because of excess energy.

Analysis of the level of lipogenesis in the bodies of animals shows the advantage of representatives of better forms in terms of internal fat gain. 18-month-old bull calves have almost 6 times more fat tissue from the intestines per 1 kg of live weight than the pericardial one. A specific feature of young Ukrainian beef bulls with better meat forms is their ability to deposit fat mainly between the muscles, which provides beef with high taste, culinary and technological properties. In 23-month-old bull calves, there are 8.9 g of fat under the skin and 5.8 g of inter-muscular fat per 1 kg of live weight. A characteristic feature of the animals of this breed is the retarded growth of subcutaneous fat tissue in the carcass, which affects the exterior of animals.

Animals accumulate a large proportion (about 70%) of internal fat to reserve nutrients during intensive feeding and to use up during unfavorable periods. The desired exterior shapes of meat cattle depend on the size of fat depots, that is, on a factor that is incompatible with the high yield of marketable products. Consideration of the 'slope towards excessive waste' of different types of cattle is part of the animal evaluation system. The particular distribution of fat in the different parts of the fat depot can be a sign of selection, as animals of some dairy breeds achieve a desirable level of fat deposition between the muscles with little slaughter fat. Therefore, carcass stripping will result in the minimal loss while achieving the desired level of fat between and within the muscles.

The bull calves with better meat forms differ in beef chemical composition. They show a tendency to have lower dry matter content and lower fat content (Table 4.8).

An important feature that characterizes the quantitative and qualitative aspects of meat productivity of cattle is the ratio of individual anatomical parts in their carcasses. The lumbar and hip parts are the most valuable in terms of taste and nutrition among the anatomical parts. The highest

percentage (more than 32 %) of the weight of the half-carcass is the hip part (table 4.9).

Table 4.8

**Chemical composition of bull calves meat
with different expression of meat forms, $m \pm m$**

Meat forms at 15 months of age, points		Protein	Fat	Moisture	Ash
n	M±m				
3	53,8±0,66	20.83±0.53	0.37±0.17	76.94±0.42	1.12±0.04
3	47,8±0,68	20.26±0.7	0.65±0.19	77.22±0.13	1.04±0.02

Table 4.9

**Morphological composition of anatomical parts of carcasses
of bull calves with various meat forms**

Carcass part and tissue	Slaughter age, months											
	21						23					
	Expression of meat forms, points											
	58,0±0,0 (n=3)			54,2±0,74 (n=3)			56,7±0,41 (n=3)			53,5±0,94 (n=3)		
weight, kg	% by weight of a part	% by weight of a half carcass	weight, kg	% by weight of a part	% by weight of a half carcass	weight, kg	% by weight of a part	% by weight of a half carcass	weight, kg	% by weight of a part	% by weight of a half carcass	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Pelvic-femoral	61.1±1.85	100.0	32.4	57.7±2.83	100.0	34.3	62.8±4.45	100.0	32.3	62.5±5.26	100.0	32.1
including muscle, fat, and connective tissue	51.0±1.64	83.5	27.0	47.5±3.19	82.2	28.2	52.8±3.89	84.0	27.1	51.3±1.45	82.8	26.4
Bones	10.1±0.32	16.5	5.4	10.2±0.90	17.8	6.1	10.0±0.67	16.0	5.1	11.2±1.49	17.2	5.8
Lumbar	14.7±1.52	100.0	7.8	12.3±1.37	100.0	7.3	12.0±2.03	100	6.2	13.4±0.66	100.0	6.9
including muscle, fat, and connective tissue	12.8±1.46	86.9	6.8	9.9±1.35	80.4	5.9	10.0±2.16	82.6	5.1	11.1±0.35	82.7	5.7
Lumbar bone	1.9±0.07	13.1	1.0	2.4±0.25	19.6	1.4	2.0±0.23	17.4	1.0	2.3±0.96	17.3	1.2
Dorsal	38.5±0.95	100.0	20.4	32.8±2.95	100.0	19.5	41.5±1.85	100.0	21.6	42.2±1.49	100.0	21.7
including muscle, fat, and connective tissue	30.4±0.63	79.0	16.1	23.9±3.19	72.4	14.2	33.5±2.29	80.4	17.2	30.9±3.37	73.0	15.9
Bones	8.1±1.07	21.0	4.3	8.9±0.52	27.6	5.9	8.0±0.68	19.4	4.1	11.3±1.98	28.0	5.8
Shoulder-scapular	31.9±1.46	100.0	16.9	27.9±1.81	100.0	16.6	34.8±2.03	100.0	17.9	35.7±1.44	100.0	18.4
incl. muscle, fat, and connective tissue	26.1±1.47	81.6	13.8	22.2±1.70	79.5	13.2	28.9±1.78	83.1	14.8	29.8±10.15	82.9	15.3

Закінчення табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Bones	5.9±0.08	18.4	3.1	5.7±0.25	20.5	3.4	5.9±0.25	16.9	3.0	5.9±0.54	17.1	3.0
Thoracic	14.4±0.99	100.0	7.6	11.3±1.42	100.0	6.7	12.4±0.56	100.0	6.4	13.0±1.39	100.0	6.7
incl. muscle, fat, and connective tissue	11.9±1.17	82.0	6.3	8.8±1.18	77.8	5.2	10.0±0.40	81.0	5.1	10.4±1.39	79.9	5.3
Bones	2.6±0.27	18.0	1.4	2.5±0.24	22.2	1.5	2.4±0.27	19.0	1.2	2.6±0.29	20.1	1.3
Neck	23.1±1.64	100.0	12.2	22.3±0.54	100.0	13.3	24.0±0.48	100.0	12.3	23.0±1.20	100.0	11.8
including muscle, fat, and connective tissue	21.1±1.67	91.3	11.2	19.7±0.04	88.4	11.7	21.8±2.90	90.8	11.2	20.1±1.49	87.1	10.3
Bones	2.0±0.25	8.7	1.1	2.6±0.55	11.6	1.5	2.2±0.31	9.2	1.1	2.9±0.88	12.8	1.5
Belly	4.9±0.0	100.0	2.6	3.9±0.64	100.0	2.3	7.2±2.39	100.0	3.7	4.7±0.98	100.0	2.4
Half-carcass	188.6±4.71	100.0		168.2±9.57	100.0		194.7±16.01			194.5±5.40	100.0	
including muscle, fat, and connective tissue	158.0±5.96	83.8		135.9±8.48	80.8		164.2±13.98	84.3		158.3±2.21	81.4	
Bones	30.6±0.49	16.2		32.3	19.2		30.5±0.72	15.7		36.2±4.11	18.6	
Meat content index (MCI)	5.2±0.19			4.2±0.38			5.4±0.37			4.4±0.49		

The difference in the ratio of pulp, bone and tendon yield in the anatomical parts of half-carcasses of young cattle is due to the peculiarities of the expression of meat forms. Animals of Ukrainian meat breed with better meat forms prevail at 21 months of age cattle with worse meat forms by traits of meat productivity, body proportions, development of muscle tissue in general and especially in the most valuable anatomical parts of the body, i.e. lumbar, back, shoulders and scapular. The accumulation of more fat and muscle in the same parts is characteristic of beef breed animals at 23 months of age, in bull calves with worse meat forms. They differ from each other both in the formation of meat productivity and in the quality of meat, and in the morphological composition of the anatomical parts of half-carcasses.

The neck part of bull calves at the age of 21 months is 12.2 % (with better meat forms) and 13.3 % (with worse meat forms) of the half-carcass mass. A 1.1-point lower bone yield in this part is observed in young animals with better meat forms. The bone yield of the animals with better meat forms is slightly lower.

The neck part of bull calves of the breed (91.3% pulp, 8.7% bones) has the best traits of morphological composition. The worse meat forms (88.4 and 11.7%, respectively).

The shoulder-scapular part is 18.4% of the weight of half-carcasses in animals at 23 months of age with a worse expression of meat forms, which

is 0.5 points more. The lumbar part at 21 months is from 7.8 (better meat forms) to 7.3 % (worse meat forms) of the half-carcass mass. The hip part of 21-month-old young meat breed is 32.4% of the half-carcass mass (better meat forms) and 34.3% (worse meat forms). The yield of pulp in it is in the range of 83.5 and 82.2 %. The yield of bones is in the range of 16.5-17.8 %.

With age, the morphological composition of the anatomical parts of the half-carcasses of meat bull calves changes. Thus, at the age of 23 months compared with 21 months of age, the mass of the cervical part in half-carcasses increases by 3.9 and 3.1 %. That is, it is 12.3 and 11.8 %. In bull calves with better meat forms, the yield of pulp in this part is 90.8, and the yield of bones is 9.2 %. In bull calves with worse meat forms, it is 87.1 and 12.8, respectively. High rates of pulp, fat and connective tissue yield in meat bull calves are observed in the lumbar and hip parts of the half-carcasses. At 21 months of age, the yield of pulp in the lumbar region ranges from 86.9 % (better forms) to 80.4 % (worse ones), and the yield of bone ranges from 13.1 to 13.6 %. Young animals with better meat forms are characterized by the highest yield of pulp in the hip part.

The rate of skeletal growth during the post-embryonic period in animals is lower than that of muscle, fat and live mass. From 21 to 23 months of age, the relative mass of the skeleton in relation to the mass of the carcass decreases from 0.5 points (better forms) to 0.6 points (worse forms). Bone tissue performs a musculoskeletal-trophic function and is important in the metabolism of minerals. The creation of conditions for proper bone formation requires special attention, as inadequate levels of feeding disturb mineral metabolism and inhibit the growth of bone tissue, especially the osseous skeleton. The bones of the chest and ribs in young animals grow faster, and therefore the growth of the peripheral skeleton is retarded less. Muscle tissue in young cattle grows most intensively at 12-18 months of age. After 18 months of age, the absolute and relative muscle gain decreases, and the relative mass of individual muscle groups also changes. The growth of the muscles of the back of the barrel is more intense than that of the front. After the age of 14 months, the muscles of the limbs and the axial skeleton grow more slowly.

The ratio of bones in certain anatomical parts of cattle carcasses is an important trait that characterizes its meat productivity. The bone content in anatomical parts of carcasses of Ukrainian beef cattle with different expressions of meat forms was established. The skeleton was studied after animals were slaughtered and all muscles, ligaments and tendons were removed. In bull calves, which have different expressions of meat forms,

the highest percentage of the mass of half-car casses is made up of hip bones (table 4.10).

Table 4.10

**Distribution of bones by anatomical parts
of half-car casses of bull calves^{62 63}**

Part of car casses, bones	Age of slaughter, months											
	21						23					
	Expression of meat forms, points											
	58,0 (n = 3)			54,2 (n = 3)			56,7 (n = 3)			53,5 (n = 3)		
	Weight, kg	% to part	% to half-car cass	Weight, kg	% to part	% to half-car cass	Weight, kg	% to part	% to half-car cass	Weight, kg	% to part	% to half-car cass
Coxal	10.2	16.5	5.4	10.2	17.8	6.1	10.0	16.0	5.1	11.2	17.2	5.8
including the pelvic bone	2.4	3.9	1.3	2.4	4.2	1.4	2.5	4.0	1.3	2.7	4.1	1.4
- //- femoral	3.0	5.0	1.6	3.0	5.3	1.8	2.9	4.6	1.5	3.4	5.3	1.7
- //- tibia	3.2	5.1	1.7	3.2	5.5	1.9	3.1	5.0	1.6	3.3	5.0	1.8
- //- sacral	1.6	2.5	0.8	1.6	2.8	1.0	1.5	2.4	0.7	1.8	2.8	0.9
Lumbar	1.9	13.1	1.0	2.4	19.6	1.4	2.0	17.4	1.0	2.3	17.3	1.2
Dorsal	8.1	21.0	4.3	8.9	27.6	5.9	8.0	19.4	4.1	11.3	27.0	5.8
Shoulder- scapular	5.9	18.4	3.1	5.7	20.5	3.4	5.9	16.9	3.0	5.9	17.1	3.0
including scapular	1.2	3.7	0.6	1.1	3.9	0.6	1.2	3.4	0.6	1.2	3.4	0.6
- //- humerus	2.4	7.5	1.3	2.3	8.3	1.4	2.4	6.8	1.2	2.5	7.2	1.3
- //- radius	2.3	7.2	1.2	2.3	8.3	1.4	2.3	6.7	1.2	2.2	6.5	1.1
Thoracic	2.6	18.0	1.4	2.5	22.2	1.5	2.4	19.0	1.2	2.6	20.1	1.3
Neck	2.0	8.7	1.1	2.6	11.6	1.5	2.2	9.2	1.1	2.9	12.8	1.5
Total	30.6	–	16.2	32.3	–	19.2	30.5	–	15.7	36.2	–	18.6

⁶² Ugniyenko A.N. Growth of bones of the axial and peripheral skeleton in bull calves with different expression of meat forms. Scientific papers of Sward, 2016. Vol. 6. Issue 2 (43). Ivanovo: Nauchnyi mir. P. 17-21.

⁶³ Kolisnyk O.I., Ugniyenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

Bone yield in parts ranges from 8.7 and 12.8 % (cervical) to 21.0 and 27.6 % (dorsal). It is lower in bull calves with better meat forms by 2.9, 2.3, 5.6 and 7.6%, respectively. At the age of 21-23 months, young animals with better meat forms have a higher bone content in the dorsal and hip parts than their peers with worse meat forms. In the dorsal part, the advantage is 1.7 points; 0.8 and 0.7 points in the hip part, respectively. The relative mass of the skeleton to the mass of half-carcasses of bull calves with worse meat forms is higher. This is a consequence of the worse meat qualities of animals in this group. The skeletal content decreases with age.

The expression of meat forms of animals has an effect on the ratio of muscle, fat and connective tissues to bones in the anatomical parts of the half-carcasses. In 23-month-old bull calves, the meat content index is lower than in 21-month-old cattle (table 4.11). In animals with better meat forms, it is higher by 23.8 and 22.7% compared to peers with worse meat forms. There is a significant difference in bone mass in different parts of the body between bull calves with better and worse meat forms.

Table 4.11

Distribution of bones by carcass parts in bull calves according to different expression of meat forms, % of carcass weight^{64 65}

Tissue	Age of slaughter, months											
	21						23					
	front		rear		medium		front		rear		medium	
	Expression of meat forms, points											
	58.0	54.2	58.0	54.2	58.0	54.2	58.0	54.2	58.0	54.2	58.0	54.2
Bones	5.6	6.1	5.4	6.1	5.3	6.7	5.39	5.86	5.14	5.76	5.14	6.99
Meat content index	6.57	5.6	6.35	4.93	4.81	2.99	5.77	5.29	5.27	4.58	5.06	3.43

The reduction of bone content in the front and back of carcasses is less in cattle with better meat forms compared to their peers with less developed meat forms. The meat content index in the middle part of

⁶⁴ Ugniyenko A.N. Growth of bones of the axial and peripheral skeleton in bull calves with different expression of meat forms. Scientific papers of Sworld, 2016. Vol. 6. Issue 2 (43). Ivanovo: Nauchnyi mir. P. 17-21.

⁶⁵ Kolisnyk O.I., Ugniyenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

carcasses in animals with worse meat forms is lower. They also have more bones in the backbone area, which affects quality to a certain extent. In cattle with better meat forms, the period of intensive skeletal growth is shorter. In animals with worse meat forms, this feature is not observed. The relative content of bones up to 23 months of age decreases in all groups, and naturally, the greatest mass of them is found in bull calves with worse meat forms. The relative mass of the bones of the anterior and posterior parts of the half-carcasses to the skeleton in bull calves is almost the same. The relative mass of the skeleton of the anterior part decreases by 3.5 and 4.1 %, and the posterior part by 5.1 and 5.2%. In absolute terms, the greatest increase is in the thoracic parts and the smallest in the lumbar part.

Bull calves of Ukrainian meat breed with different expression of meat forms have the highest bone content in the dorsal and hip parts of carcasses. Animals with better expressed meat forms have a lower absolute and relative weight of bones. In peers with worse meat forms, meat in the lower back contains more bones, which to a certain extent affects its quality. The relative mass of the animal skeleton decreases with age. Because of the different growth rates of the axial and peripheral skeletons in postembryogenesis of animals, the ratio between these parts changes significantly. In bull calves, which have different expressions of meat forms, the highest percentage of the mass of half-carcasses is made up of hip bones. Young animals with better meat forms have a higher bone content, especially in the dorsal and hip parts, than peers with worse meat forms (table 4.12). In the dorsal part, the advantage is 1.7 points, in the hip is 0.8 and 0.7 points, respectively.

There is a large difference in bone mass in different parts of the body. Cattle with better meat forms have less bone content in the front and rear parts of the carcasses compared to peers with worse meat forms. The thoracic vertebrae and ribs have the largest proportion in the animals with worse meat forms. In the latter, meat in this part of the skeleton contains more bones, which to a certain extent affects its quality.

Table 4.12

Mass of axial and peripheral skeleton bones of bull calves^{66 67}

Bones of parts of the skeleton	Age of slaughter, months									
	21					23				
	Expression of meat forms, points									
	58,0 (n = 3)		54,2 (n = 3)		56,7 (n = 3)			53,5 (n = 3)		
	weight, kg	% to the skeleton	weight, kg	% to the skeleton	weight, kg	± up to 21 months, %	% to the skeleton	weight, kg	± up to 21 months, %	% to the skeleton
Peripheral										
Pelvic	2.4	7.8	2.4	7.4	2.5	4.2	8.2	2.7	12.5	7.5
Femoral	3.0	9.8	3.0	9.3	2.9	-3.3	9.5	3.4	13.3	9.4
Tibia	3.2	10.4	3.2	9.9	3.1	-3.1	10.2	3.3	3.1	9.1
Scapular	1.2	3.9	1.1	3.4	1.2	0.0	3.9	1.2	9.1	3.3
Shoulder	2.4	7.8	2.3	7.1	2.4	0.0	7.9	2.5	8.7	6.9
Radius	2.3	7.5	2.3	7.1	2.3	0.0	7.5	2.2	-4.3	6.1
Total in part	14.5	47.2	14.3	44.2	14.4	-0.7	47.2	15.3	7.0	42.3
Spine (without head)										
Sacral	1.6	5.2	1.6	5.0	1.5	-0.4	4.9	1.8	12.5	5.0
Lumbar vertebrae	1.9	6.2	2.4	7.4	2.0	5.3	6.6	2.3	-4.2	6.3
Thoracic vertebrae and ribs	8.1	26.4	8.9	27.6	8.0	-1.2	26.2	11.3	27.0	31.2
Sternum	2.6	8.5	2.5	7.7	2.4	-7.7	7.9	2.6	4.0	7.2
Cervical vertebrae	2.0	6.5	2.6	8.1	2.2	10.0	7.2	2.9	11.5	8.0
Total in part	16.2	52.8	18.0	55.8	16.1	-0.6	52.8	20.9	16.0	57.7
Total skeletal bones	30.7	100.0	32.3	100.0	30.5	-	100.0	36.2	-	100.0

⁶⁶ Ugniyenko A.N. Growth of bones of the axial and peripheral skeleton in bull calves with different expression of meat forms. Scientific papers of Sworld, 2016. Vol. 6. Issue 2 (43). Ivanovo: Nauchnyi mir. P. 17-21.

⁶⁷ Kolisnyk O.I., Ugniyenko A.M., Antonyuk T.A., Prudnikov V.G. Meat productivity of cattle: Monograph. K.: TsP "Kompint". 2018. 429 p.

Animals with better meat forms have the lowest bone mass. This is a consequence of the higher meat quality of these bull calves, i.e. the increase of muscle tissue during their growth is more active. The relative mass of the peripheral and spinal skeleton of the animals with better meat forms in 23-month-old bull calves decreases. Because of different growth rates of the spinal and peripheral skeletons in postembryogenesis of animals, the ratio between these parts changes significantly. At 21 and 23 months of age, the difference in favour of the outer skeleton in animals with better meat forms is 5.6%. For worse forms, this difference is 11.6 and 15.4%.

This is due to the predominance of the growth of the outer skeleton in cattle over the peripheral one in the postnatal period of ontogenesis. The bones of the pelvic limbs increase mass faster than the thoracic ones. There is a difference in the growth of the outer and peripheral parts of the skeleton. Bull calves with better meat forms under the same conditions show a greater early maturity of skeletal growth. The relative growth of the axial and peripheral parts in them stops earlier than in animals with worse forms. Therefore, it should be assumed that with a high level of feeding of bull calves of Ukrainian meat breed, the period of increased skeletal growth is shorter in animals with better meat forms. In worse forms, this feature is not observed.

The relative mass of spinal and thoracic bones increases by 23 months of age in animals with worse development of meat forms, and naturally, their mass decreases in bull calves with better forms. The relative mass of pelvic limb bones to the entire skeleton in bull calves is almost the same. In general, the relative mass of the peripheral skeleton decreases by about 0.7%, the outer skeleton by 0.6% in animals with better meat forms. In absolute terms, the thoracic vertebrae and ribs have the greatest growth, while the radius and lumbar vertebrae have the least. In cattle with worse meat forms, the period of increased skeletal growth is longer. The growth of the outer and peripheral parts of the skeleton occurs at a later age. Within the peripheral skeleton in the same age period of animals, the bones of the forelimbs and hind limbs grow at different rates.

In bull calves with lower meat form grades at 23 months of age, the relative skeletal mass of the thoracic limbs increases less and that of the pelvic limbs more. Bull calves have the largest parts of the spine (thoracic, lumbar and sacral) that determine the meat quality of the animals. Bull calves of Ukrainian beef breed with worse expressed meat forms have more bones in relation to parts of carcasses (dorsal, hips). Animals with

better expressed meat forms have lower absolute and relative weight of bones.

5. Reproductive ability of bull calves with different expression of meat forms

If the functional efficiency of organisms of animals is to be maintained during evolution, then it is necessary to change their forms with the knowledge of the effect they have on the function of the organism. For the development of beef cattle breeding, it is necessary to evaluate the exterior in relation to the traits during conception, pregnancy, birth, calf feeding in the suckling period and subsequently in all periods of young-stock breeding.

The economics of beef production, in addition to the rapid growth of animals associated with the efficiency of feed use and the tendency to obesity at a later age, requires a high reproductive capacity of bull calves. Whether there is a negative relationship between excessively large animals and their adaptability, fecundity and survival remain an open question. The selection of cattle for muscular development leads to problems in numerous functional traits.

Bulls are evaluated according to the characteristics of reproduction, which are divided into⁶⁸ indirect (anatomical structure of the genitals, testicular size, scrotum circumference, age of puberty, expression of sexual dimorphism) and direct (sexual activity, sperm productivity, fertilizing ability of sperm). The physiological maturity of bulls lasts from 2 to 5 years of age⁶⁹. In addition to the desired origin, exterior and constitution, the sire must show high sexual activity and produce high-quality sperm. During natural mating or receiving sperm on an artificial vagina, sires exhibit five basic sexual unconditional reflexes: attraction, hugging, erection, mating, and ejaculation. Bull calves show sexual desire and hugging reflex not only on a female, but also on a dummy cow, which ensures the receipt of sperm in the artificial vagina. Not all sires quickly mount a dummy cow, which is due to conditioned reflexes. Mass, physical and morphological aspects of sperm⁷⁰ do not affect on the sexual

⁶⁸ Savchuk D.I. The technology of breeding bulls. K: Urozhay, 1985, 216 p.

⁶⁹ Naumenko V.V., Dyachinsky A.S., Demchenko V.Yu., Derevianko I.D. Physiology of farm animals: textbook. K: Center for educational literature, 2009. 568 p.

⁷⁰ De Oliveira, C.B., Guimaraes, J. D., da Costa, E.P., Sisueira, J.B., Torres, C.A.A., de Carvalho, G. R.,Guimaraes, S. E. F. Avali acao do comportamento sexual

behaviour of the sires. It depends on the parameters of the testes, which are determined by measuring and calculating the volume of the scrotum⁷¹.

The sexual behaviour of bull calves during natural mating does not always coincide with the manifestation of libido in the arena. It can be affected by the dominance of other sires and stress, which worsens the results. Bulls that show a strong libido provide a higher level of pregnancy and sperm volume compared to low and medium manifestations. It is important to identify bulls with low activity of sexual behaviour in the arena when taking sperm into an artificial vagina.

In bull calves, sexual behaviour was studied when taking sperm on an artificial vagina and traits of reproductive ability. To test the libido of bull calves in the arena, a dummy cow was used. They were tested individually and classified into three main degrees of sexual activity (active, calm, and moderate). Active – a high degree of sexual activity was characterized by a short duration (10 to 60 s) of all sexual reflexes before mounting. Moderate – a degree of manifestation of sexual activity was characterized by a slightly longer course of reflexes before mounting. It lasted from 60 to 120 seconds. Calm – a relatively low degree of sexual activity, during which the time from bringing the animal to a dummy cow and attempts to mount lasted more than 120 seconds.

After taking sperm on an artificial vagina, the volume of ejaculate and the concentration and motility of sperm were evaluated. Thereafter, the duration of the productive use period, the number of bringing to a dummy cow and attempts to mount it and the number of obtained and culled ejaculates were recorded. The reproductive capacity of bull calves was determined and evaluated (both their own and their offspring, i.e. cows and heifers). The criteria for evaluating the bull's own reproductive ability included its behaviour during mating and the perception of the artificial vagina. The criterion for determining the quality of bull sperm was determining its volume, density and straight-line reciprocal movement of spermatozoa after cryopreserved sperm thawing.

Sperm quality is a summary trait including ejaculate volume, concentration and motility of spermatozoon in fresh sperm, proportion of live spermatozoon, and survival rate after thawing. Sperm quality was

em touros Nelare: compare acao entre os testes da libido em currale do comportamento sexual a compo. *Revista Brasileira Zootecnica*, 2007. Vol. 36. No.1. P. 32-42.

⁷¹ Hyppolito M., Zorzetto M. F., da Silva E. R., Tironi S.M. T., Souza A.G., Cjdognoto V.M., Vieira A. F., Salgado L. C., Marques N.F.S., Oba T. Testicular Parameters and its influence in Buffaloes (*Bubalus buballis*) Sexual Behaviour. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2019. Vol. 47. P. 7.

determined by counting the total number of spermatozoon with rectilinear motion in 1 ml of fresh sperm, motility, survival rate and a number of spermatozoa in thawed sperm under a microscope and in a Goriaev chamber in each ejaculate of boogeyman sperm. The undiluted fresh sperm was evaluated by the concentration of spermatozoa in 1 cm³. It could be thick (more than 1 billion spermatozoa), medium (0.6 to 1 billion spermatozoa) and liquid (less than 0.6 billion spermatozoa). Liquid sperm was not allowed for use. Sperm motility was evaluated on a 10-point scale. A score of 10 means that all spermatozoa have rectilinear movement. Minimum quality requirements for thawed sperm after deep freezing: sperm motility is 3 points (35% live), sperm survival is 5 points. Sperm quality was evaluated at 12 months of age. Each ejaculate was evaluated by sperm volume and colour. It was examined under the microscope for other indicators.

Fertilizing sperm capacity (%) was calculated by dividing the number of heifers or cows fertilized after the first insemination by the number of inseminated females. Post-natal litter mortality was determined by the ratio (%) of the number of dead calves in the suckling period to the total number of births. The data were processed using variation statistics. We determined the mean values of the groups, the statistical error of the mean, and the difference between the means and their probability. The coefficient of variability (Cv, %) was calculated as the ratio of the mean square deviation to the group mean.

Sexual activity of bull calves does not depend much on the expression of meat forms (Table 5.1).

The share of high sexual activity tends to increase by 3.9 points in bull calves with worse meat forms compared to peers with better meat forms. This is because compact forms are characteristic of early-maturing animals. That is, they reach physiological maturity at an earlier age, which to a certain extent negatively affects sexual activity. Bulls with better meat forms receive a worse score for sexual activity (8.4% "active"), which is probably due to the high content of fat tissue in their bodies. This affects the fact that the share of active manifestations of sexual reflexes that show libido in bull calves with better meat forms is 4.1% less. The results prove that better meat forms slightly reduce the sexual activity of bulls. It was also found that the distribution of bulls with a moderate and calm manifestation of sexual reflexes tends to increase with better development of meaty forms. The largest share is moderate sexual activity. Specific trends are observed within groups. The time of manifestation of high

sexual activity ("active") is less by 17.1% in animals with better meat forms.

Table 5.1

**Sexual activity of bull calves
with different expression of meat forms^{72 73}**

Indicator	n	Degree of sexual activity		
		active	moderate	calm
Better expression of meat forms				
Share of bulls, %	20	8.4±0.2	71.4±2.1	20.2±1.0
Average duration of reflexes, sec.	20	36.9	77.7	89.1
Worse expression of meat forms				
Share of bulls, %	20	12.3±0.4	69.7±1.9	18.0±0.9
Average duration of reflexes, sec.	20	43.2	67.6	114.4

Bulls with better meat forms tend (by 9.1%) to increase the duration of productive use (table 5.2). This is partly due to their higher evaluation rates based on meat productivity.

Bull calves with better meat forms tend to increase the number of bringing to a dummy cow and mounts on the artificial vagina. They have a longer duration of productive use.

According to the share of mountings from the total number of bringing, bull calves with worse meat forms predominate, and no significant difference was observed in the percentage of rejected ejaculates. Thus, there are no grounds for limiting the use of bulls with good muscle and subcutaneous tissue development due to the deterioration of traits of their reproductive ability. Compact bulls, which are associated with a tendency to early maturity, have a slightly lower age of first sperm collection.

⁷² Ugnivenko A.M., Koropets L.A. Sexual activity of bull calves of meat breeds and features of their use with different expression of meat forms. Materials of Intern. Scientific and practical conference "Scientific and technological challenges of animal husbandry in the XXI century", March 12-14, 2020. P. 56-58.

⁷³ Ugnivenko A.M., Koropets L.A. Influence of the body structure and expression of meat forms of bull calves on their sexual activity. Animal Science and Food Technology. 2021. Vol. 12. No. 1. P. 56-61.

Table 5.2

Use of bulls with different expressions of meat forms ^{74 75}

Genotype by pedigree	Expression of meat forms			
	better		worse	
	n	M±m	n	M±m
Age of first sperm collection, days	20	616±59.2	20	654±88.2
Number of bringing to an artificial vagina, times	20	164±21.3	20	125±15.6*
Number of mounting, times	20	135±19.2	20	99±14.7*
Lack of sperm, %	20	8.11±2.4	20	9.29±3.2
Age of life, days	20	1165	20	1068
Duration of the productive period, days	20	550±72.6	20	416±47.0

Note:* P>0.95

Animals with better meat forms have worse sperm productivity indicators. They show a tendency to reduce the volume of ejaculate, motility and concentration of spermatozoa (table 5.3).

Table 5.3

Sperm productivity of bull calves with different expression of meat forms⁷⁶, M ± m

Meat forms in 15 months of age, points		Ejaculate volume, cm ³	Sperm motility, points	Sperm concentration, billion/cm ³
n	M±m			
14	53.8±0.66	4.54 ±0.28	7.16±0.25	1.21±0.07
11	47.8±0.68	4.56 ±0.24	7.38±0.18	1.27±0.09

⁷⁴ Ugnivenko A.M., Koropets L.A. Sexual activity of bull calves of meat breeds and features of their use with different expression of meat forms. Materials of Intern. Scientific and practical conference "Scientific and technological challenges of animal husbandry in the XXI century", March 12-14, 2020. P. 56-58.

⁷⁵ Ugnivenko A.M., Koropets L.A. Influence of the body structure and expression of meat forms of bull calves on their sexual activity. Animal Science and Food Technology. 2021. Vol. 12. No. 1. P. 56-61.

⁷⁶ Ugniyenko A.N. Reproducibility of bulls with different expressions of meat forms. Current problems of intensive development of animal husbandry. Collection of scientific papers of Belarusian Agricultural Academy. Gorki, 2017. Issue 20. Part 2. Pp. 144-150.

Bull calves with better developed meat forms are inferior in testes mass to those with worse meat forms between 18- and 23 months of age (Table 5.4).

Table 5.4

**Mass of testes of bull calves
with different expression of meat forms, g⁷⁷**

Age, months	Expression of meat forms					
	Better			Worse		
	n	points	M±m	n	points	M±m
18	4	57.8	538±116.7	4	51.8	595±77.8
21	3	58.0	677±72.6	3	54.2	678±52.5
23	3	56.7	503±17.4	3	53.2	620±36.7

Sires with worse meat forms have better fertilizing ability of sperm from the first insemination (table 5.5).

Table 5.5

**Fertilizing ability of bull sperm from the first insemination
with different expression of meat forms⁷⁸**

Number of bull calves in a group	Expression of meat forms, points	Number of inseminated cows, heads	Number of fertilized cows after the 1st insemination, heads	Fertilized, %
3	55.3	1033	453	43.9
4	49.5	881	407	46.2

On average, it is 46.2% for this group, which is 2.3 points higher than for peers with better meat forms. This is due to a lower concentration of sperm and worse mobility in bulls, which have better meat forms.

The use of sires with better meat forms contributes to a tendency to worsen the safety of their offspring before weaning by 5.2 points (table 5.6).

⁷⁷ Ugnivenko A.M., Koropets L.A., Demchuk S.Yu. Scientific bases of livestock reproduction. Monograph. K: CP Komprint., 2017, 400 p.

⁷⁸ Ugnivenko A.M. Results of using the expression of meat forms in the selection of meat bull calves. Scientific works of Sworld, 2015. Vol. 17. Issue 2 (39). P. 38-42.

Table 5.6

Mortality of calves from bull calves with different expression of meat forms in the suckling period⁷⁹

Number of fathers in the group, heads	Expression of meat forms in fathers, points	Total calves, heads	Surviving calves before weaning, heads	Mortality of calves during the suckling period, %
5	49.6	702	556	20.8
4	54.4	816	588	27.9

This is because cows that were inseminated with sperm of sires with better meat forms have more difficult calving. This affects the mortality of their calves during the suckling period⁸⁰.

6. Analysis and generalization of research results

In the complex of measures to improve the breeding value of bulls of meat breeds, the accent is placed on the selection of animals according to the desired expression of meat forms, which most corresponds to the direction of livestock productivity. We studied traits of slaughter of Ukrainian meat breed bull calves depending on the expression of their meat forms. It was found that animals with better meat forms tend to increase the yield of carcasses (at 18 and 21 months of age), internal fat (at 21 and 23 months of age), net growth (at 18 and 21 months of age), cuts of meat from the carcass (at 18, 21 and 23 months of age), feed costs for live weight gain (from 8 to 18, 21 and 23 months of age) and a decrease in head and lung weight during the studied age periods. These traits are characteristic of relatively more early-maturing cattle, which have a number of features: poor skeletal development and a tendency to excessive fat accumulation. We considered the features of the reproductive ability of bull cattle, depending on the expression of their meat forms. It was found that sires with a better expression of meat forms have less fertilizing ability of sperm and the safety of their offspring before weaning. A negative

⁷⁹ Ugnivenko A.M., Koropets L.A. Reproductive ability of bull calves with different types of body structure and expression of meat forms. *Animal Science and Food Technology*. 2019 Vol. 10. No.3. P. 27-34.

⁸⁰ Ugnivenko A.M., Bondarenko G.P. Factors that affect the nature of calving of females of meat breeds and methods for dystocia reduction. *Collection of scientific works of Sworld*. Odessa, 2013. Vol. 37 Selskoe hoziastvo. P. 49-55.

correlation between the expression of meat forms of bull calves at the age of 15 months and live weight and sperm production indices ($r =$ from $-0,02$ to $-0,12$) is also the reason for unsuitable use of subjective evaluation of meat forms on a 60-point scale in the selection of beef cattle.

The best sperm production in bull calves with a worse expression of meat forms can be explained by the fact that they can be classified by Durst⁸¹ as respiratory (leptosomal) type of constitution, and with better expression as digestive (aurisomal) type. The basis for dividing bull calves into two constitutional types by body shape is the ratio of growth and differentiation processes in their bodies. Animals belonging to the leptosomal type are characterized by higher lung weight, higher metabolism, lower body fat deposition, higher growth rate and a reduced differentiation process compared to aurisomal type cattle. Animals of digestive type are characterized by an increased tendency to become fat quickly. This is a result of their bodies having a smaller lung mass and not being able to oxidize nutrient residues in a timely manner. In addition to greater subcutaneous fat in these animals, there is also more fat in the scrotum, which results in higher temperatures and lower sperm production traits.

This raises the question of the benefit of using animals with better meat forms for breeding. At the same time as improving the meat forms, their early-maturity increases and their fecundity decreases. When evaluating and selecting bull calves based on their own productivity, it makes no sense to consider the expression of meat forms on a 60-point scale because there is no reliable basis for this.

Cattle with high yields of cuts are better muscled and have thinner slaughter fat on their carcasses. Overfed cattle are poorly muscled and have a lower yield of desired cuts. Animals that differ in meat forms are almost identical in distribution of muscles in carcasses. It is considered⁸² that the yield of wholesale cuts depends mainly on the distribution of fat. In animals with better expressed meat forms, the carcasses have a higher proportion of traits characteristic of more early-maturing animals (muscle tissue, including the highest grade) and bone content decreases. In animals with better meat forms, fat accumulation occurs with lower body weight than in cattle with worse meat forms. Indices of muscle-bone ratio and meat content with meat form improvement tend to increase.

⁸¹ Durst W. Basics of cattle breeding. M: Selkhozgiz, 1936, 445 p.

⁸² Luitingh, H. C. Developmental changes in beef steers as influenced by fattening, age and type of ration. The Journal of Agricultural Science, 1962. 58(1). 1-47.

The selection of cattle for masculinization, on the other hand, leads to reproductive problems. As the expression of meat forms increases in animals with better meat forms, their resistance to unfavorable living conditions often decreases. As a result, the susceptibility to disease and the demanding nature of housing and feeding conditions increases; fertility and longevity decrease.

In animals with a better expression of meat forms, early maturity simultaneously increases. By giving preference to those that have a better expression of meat forms during testing, they contribute to an increase in the early maturity of cattle, which leads to a decrease in their reproductive ability. Selection of breeding animals by the results of their own productivity without taking into account the type of exterior does not always provide the increase of live weight of adult individuals⁸³. Due to the subjectivity of the evaluation of meat forms on a 60-point scale during bull calves selection, it should not be given dominant importance. More attention should be paid to the values of measurements of height in the sacrum and oblique barrel length that are characteristic of large-sized sires, which positively affect the reproductive ability of animals.

For effective production of marketable and pedigree products, bull calves with worse meat forms are more suitable, which show early maturity of growth rate, which are characterized by increased metabolism and lower ability to deposit fat in the body. In meat cattle breeding, there are two types of early maturity, i.e. growth rate and formation rate⁸⁴. The rate of formation determines the qualitative evaluation of carcasses, and the quantitative evaluation determines the rate of growth and its duration (tall stature). In meat animals, early maturity has negative consequences: they are prone to excessive fat deposition at an early age. At the same time, due to the early ossification of cartilage in early-maturing animals, the carcass has a lower bone content.

Cattle selection aimed at early maturity affects the ability to produce "marbled" meat, high slaughter yield, a tendency to deposit fat at a young age and better grades of meat with a small proportion of bones lead to rapid obesity and an increase in feed costs for growth. With a long-term

⁸³ Ugnivenko A.M. Selection methods of creating and improving Ukrainian meat breed: thesis abstract of the dissertation of Doctor of Agricultural Sciences: 06.02.01. NAU. Kyiv, 1999, 38 p.

⁸⁴ Kravchenko N. A., Pogrebniak P.L. To justify the creation of a desirable type of meat cattle for intensive meat cattle breeding. Theory and practice of using imported cattle of meat breeds. Collection of scientific papers Experimental station of meat cattle breeding USKHA, 1974. Issue 4. P. 14-24.

selection, animals become stunted and dwarfed. Thus, the question arises about the usefulness of raising early-maturing animals for breeding use.

The breeding of cattle prone to low fat accumulation changes the understanding of the "meat animal". Breeders' efforts to breed meat-type animals are now rejected by much of the specialist community. They tend to produce cattle that are poorly selected by meatiness. The selection of animals by meat forms in recent years as it has been carried out under the influence of exhibitions, combined with a concentrated type of feeding, has done great harm to the beef cattle breeding industry. It is expressed in a deterioration of the reproductive capacity of the animals and an increase in the number of difficult calving. There is no limit to changes in the expression of meat forms. If farmers want to preserve functionally efficient animals, then changes in meat forms should take into account the impact they will have on body functions. Selection for the expression of meat forms leads to problems with its reproduction. Since tall stature, as opposed to early maturing, does not lead to serious defects, this has contributed to betting on it⁸⁵ even though the early maturing rate has been reduced somewhat. Preference should be given to sires that have meat forms, which are less than the group average, and a moderate and stable growth rate between 8 and 23 months of age, as they are characterized by a higher reproductive capacity during the evaluation of their productivity. This type of cattle has a long, high-legged body and a large final live mass. Its representatives retain high growth rates for a long time and reach the maximum live weight later than animals of the early-maturing type.

The breeding value of bull calves in terms of meat productivity affects the duration of life use. The selection of animals based on body shape will be more effective if it is focused on traits such as ease of calving in height-selected cattle.⁸⁶ The use of animals with better development of meat forms has a number of advantages, but also disadvantages, which are reflected in the functionally related deterioration of individual characteristics of productivity, so it is important to find an optimal balance between them.

⁸⁵ Kravchenko N. A., Pogrebniak P.L. To justify the creation of a desirable type of meat cattle for intensive meat cattle breeding. Theory and practice of using imported cattle of meat breeds. Collection of scientific papers Experimental station of meat cattle breeding USKHA, 1974. Issue 4. P. 14-24.

⁸⁶ Berg R.T., Butterfield R.M. New Concepts of Cattle Growth. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

CONCLUSIONS

1. Bull calves with better meat forms tend to increase their net weight gain (up to 18 and 21 months of age), the yield of carcasses (at 18 and 21 months of age), internal fat (at 21 and 23 months of age), cut of slaughter fat and meat from the carcass (at 18, 21 and 23 months of age), feed costs for live weight gain (from 8 to 18, 21 and 23 months of age), there is a tendency to reduce the weight of a head, lungs and bones, which is typical for early-maturing meat cattle.

2. The negative correlation of the expression of meat forms of bull calves at 15 months of age with live weight and sperm productivity indicators (r from -0.02 to -0.12) is evidence of the inexpediency of using a subjective evaluation of meat forms on a 60-point scale in the selection of meat cattle.

3. The animals with better meat forms at 18, 21 and 23 months of age have 42.3%, 15.4 and 20.5% more slaughter fat and intermuscular fat deposition, and the yield of muscle tissue in carcasses is increased, including the highest grade.

4. In bulls with better development of meat forms, there is a decrease in the proportion of active manifestation of sexual reflexes and the proportion of mounts made after bringing to the dummy cow, although the duration of their lifetime use is longer.

5. For efficient beef production, bull calves with worse meat forms, which are characterized by early maturity of growth (tall stature) and increased metabolism, are more suitable.

SUMMARY

One of the main elements of beef cattle breeding is selection to meat forms improve. This process also affects other signs of cattle productivity, because the body functions as a single balanced system. The aim was to investigate how the growth rate, yield of slaughter products and reproduction traits of bulls, depending on the results of selection according to the method of meat forms evaluation, which has been used in Ukraine since 1972. The research was conducted based on data of the Ukrainian beef cattle use. It was found that bulls with better results of meat forms evaluation during the performance evaluation have higher yield of carcasses with lower content of bones, but are characterized by a higher fat content and feed consumption for live weight gain. The best meat forms practically do not affect the live weight of bulls up to the age of 18 months, but in adulthood, these bulls are characterized by lower live weight. After slaughter, bulls with better meat forms receive more trimmings from the

carcass, they also have certain characteristics of internal organs development, fat depots and the release of meat cuts. The sexual activity of bulls does not depend much on meat forms, but bulls with better meat forms are used longer, although they have a tendency to decrease the volume of ejaculate, mobility and concentration of spermatozoa. Bulls with better meat forms has trend to lower sperm fertilizing capacity and higher calf mortality.

Bibliography

1. Беловодова А.К. Развитие и химический состав жировой ткани кастратов, содержащихся на высоком и низком уровнях кормления. Научные труды УСХА. Вып. 45. Интенсификация производства говядины. Тр. Опытной станции мясного скотоводства УСХА., 1971. Т. 111. С. 100-102.
2. Вінничук Д.Т., Гармаш І.О. Оцінка і використання м'ясних бугаїв. К.: ЦОПГПП «Плодвиконсерв». 1992. 114 с.
3. Джуламанов, К., Дубовскова К. Приёмы и методы совершенствования скота герефордской породы. Молочное и мясное скотоводство, 2000. № 4. С. 39-43.
4. Дмитраш Н. А., Леонтьева З. А., Сокол В.И. Каталог оцененных быков мясного направления продуктивности. Под общ. ред. А. М. Окопного. К.: МСХ УССР. 65 с.
5. Дюрст У. Основы разведения крупного рогатого скота. М.: «Сельхозгиз», 1936. 445 с.
6. Ильницкая Е.Ю. Формирование мясной продукции бычков прикарпатского внутривидового типа украинской красно-пёстрой молочной породы. Сб. научн. Тр. РУП Научно-практический центр НАН Беларуси по животноводству, 2013. С. 92-93.
7. Колісник О.І., Угнівенко А.М., Антонюк Т.А., Прудніков В.Г. М'ясна продуктивність великої рогатої худоби: Монографія. К.: ЦП «Компринт». 2018. 429 с.
8. Кравченко Н. А., Погребняк П.Л. К обоснованию создания желательного типа мясного скота для интенсивного мясного скотоводства. Теория и практика использования импортного скота мясных пород. Сб. науч. тр. Опытной станции мясного скотоводства УСХА, 1974. Вып. 4. С. 14 -24.
9. Лавринюк О.А. Оценка мясной продуктивности скота. Сборник научных трудов РУП Научно-практический центр НАН по животноводству, Жодино, 2013.

10. Левантин, Д.Л. Теория и практика повышения мясной продуктивности в скотоводстве. М.: «Колос», 1966. 408 с.
11. Лесли Д.Ф. Генетические основы селекции сельскохозяйственных животных. М.: Колос, 1982. 391 с.
12. Малигонов А.А. Избранные труды. М.: Колос, 1968.
13. Мацеевский Я. Земба Ю. Генетика и методы разведения животных. М.: «Высшая школа», 1988. 447 с.
14. Науменко В.В., Дячинский А.С., Демченко В.Ю., Дерев'яно І.Д. Фізіологія сільськогосподарських тварин: Підручник. К.: Центр учбової літератури, 2009. 568 с.
15. Овсянников А. И. Основы опытного дела в животноводстве. Учебное пособие. М.: «Колос», 1976. 304 с.
16. Прахов Л.П. Оценка быков мясных пород по качеству потомства и испытание бычков по интенсивности роста, оплате корма, мясным формам: Методические указания. М.: МСХ СССР, Печатно-множительная группа ВНИИМС, 1972. 18 с.
17. Прахов Л.П. Повышать эффективность племенной работы с мясными породами скота. Молочное и мясное скотоводство, 1978. № 3. С. 33-35.
18. Прахов Л.П., Магамедова М.Г. Использование селекционно-генетических параметров в селекции казахского белоголового скота. Племенная работа в мясном скотоводстве: Сб. науч. тр. ВАСХНИЛ. М.: «Колос», 1980. С. 98-105.
19. Савчук Д.И. Технология выращивания племенных быков. К.: Урожай, 1985. 216 с.
20. Свечин К.Б., Шевченко Н.И. Жировые отложения в теле крупного рогатого скота в зависимости от его возраста и уровня кормления. Сб. «Корма и кормление с.-х. животных». – К.: «Урожай», 1964. Вып. 1.
21. Ткачук В.М. Індекс м'язової тканини як критерій оцінки м'ясності тварин. Науковий вісник Національного аграрного університету, 2000. Вип. 21. С. 106 – 111.
22. Угнивенко А.Н. К проблеме использования оценки мясных форм при селекции мясного скота. Вест. Брянской ГСХА. Кокино, Изд. ФГ ОУ ВПО «Брянская ГСХА». 2015. № 3-1. С. 12-15.
23. Угнивенко А.Н. Целесообразность выращивания бычков с разной выраженностью мясных форм для производства товарной и племенной продукции. Lucrări științifice: [în vol.]. Univ. Agrară de Stat din Moldova; red.-șef: Gh. Cimpoieș. Chișinău: UASM, 2015. Vol. 44. P. 148-152.

24. Угнивенко А.Н. Продуктивность и воспроизводительная способность бычков, имеющих различную выраженность мясных форм. Зоотехническая наука – важный фактор для сельского хозяйства европейского типа. с. Максимовка, Молдова, 2016. С. 741-750.

25. Угнивенко А.Н. Распределение жировой ткани в организме бычков, имеющих различную выраженность мясных. Науч. тр. Sworld, 2016. Т. 6. Вып. 2 (43). Иваново: Научный мир. С. 39-43.

26. Угнивенко А.Н. Рост костей осевого и периферического скелета у бычков, имеющих различную выраженность мясных форм. Науч. тр. Sworld, 2016. Т. 6. Вып. 2 (43). Иваново: Научный мир. С. 17-21.

27. Угнивенко А.Н. Воспроизводительная способность бычков, имеющих различную выраженность мясных форм. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. Сб. науч. тр. Белорусской с.-х. академии. Горки, 2017. Вып. 20. Ч. 2. С. 144-150. <https://elc.baa.by/upload/apirz-20-2.pdf>

28. Угнивенко А.Н. Продуктивность бычков, имеющих различную выраженность мясных форм. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. Горки, 2017. Ч. 2. С. 256-260. <https://elc.baa.by/upload/apirz-20-2.pdf>

29. Угнівенко А.М. Селекційні методи створення та удосконалення української м'ясної породи великої рогатої худоби: Автореф. дис. д-ра с.-г. наук: 06.02.01. НАУ. Київ, 1999. 38 с.

30. Угнівенко А.М., Коропець Л.А. Обґрунтування ознак добору бугаїв м'ясних порід. Аграрна наука і освіта. 2005. Т. 6. № 3-4. С. 72-81.

31. Угнівенко А.М., Антонюк Т. А., Коропець Л.А., Носевич Д.К. та ін. Практикум із спеціалізованого м'ясного скотарства. К.: «Аграрна освіта», 2010. 265 с.

32. Угнівенко А.М., Бондаренко Г.П. Фактори, які впливають на характер отелень самиць м'ясних порід та методи зниження дистощії. Сборник научных трудов Sworld. Одесса, 2013. Т. 37 «Сельское хозяйство». С. 49-55.

33. Угнівенко А. М. Морфологічний склад туш бичків української м'ясної породи за різної вираженості м'ясних форм. Вісник Сумського НАУ. 2015. Вип. 6 (28). С. 157-160.

34. Угнівенко А.М. Морфологічний склад анатомічних частин півтуш бичків за різної вираженості м'ясних форм. Науч.тр. Sworld,

2015. Т. 11. Вип. 3 (40). «Сільське господарство». Іваново: «Научный мир» С. 31-35.

35. Угнівенко А. М. Ознаки забою бичків української м'ясної породи за різної вираженості м'ясних форм. Зб. наук. праць Білоцерківського НАУ. 2015. № 1 (116). С. 131-135.

36. Угнівенко А.М. Результати використання вираженості м'ясних форм під час селекції бугайців м'ясної худоби. Научные труды Sworld, 2015. Том. 17. Вип. 2 (39). С. 38-42.

37. Угнівенко А.М., Петренко С.М., Носевич Д.К., Токар Ю.І. Наукові основи розвитку м'ясного скотарства в Україні. Монографія. К.: Компрінт, 2016. 330 с.

38. Угнівенко А. М. Продуктивність бичків української м'ясної породи за різної вираженості м'ясних форм. Зб. наук. праць Вінницького аграрного університету. Серія: «Аграрна наука та харчові технології» 2016. Вип. 2 (92). С. 174-177.

39. Угнівенко А. М. Розподіл кісток у анатомічних частинах півтуш бугайців, що мають різну вираженість м'ясних форм. Наук. вісник НУБіП України. Серія: «Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва», 2016. Вип. 250. С. 200-204.

40. Угнівенко А.М., Коропець Л.А., Демчук С.Ю. Наукові засади відтворення поголів'я. Монографія. К.: ЦП Компрінт, 2017. 400 с.

41. Угнівенко А.М., Коропець Л.А. Відтворювальна здатність бугайців за різного типу будови тіла і вираженості м'ясних форм. Animal Science and Food Technology. 2019 Vol. 10. № 3. P. 27-34.

42. Угнівенко А.М., Коропець Л.А. Статева активність бугаїв м'ясних порід та особливості їх використання за різної вираженості м'ясних форм. Мат. Міжн. Науково-практичної конференції «Наукові і технологічні виклики тваринництва у XXI столітті», 12-14 березня 2020 р. С. 56-58.

43. Угнівенко А.М., Коропець Л.А. Вплив будови тіла та вираженості м'ясних форм бугаїв на їх статеву активність. Animal Science and Food Technology. 2021. Vol. 12. № 1. P. 56-61. <https://doi.org/10/31548/animal2021/01.056>

44. Чирвинский Н.П. Изменение сельскохозяйственных животных под влиянием интенсивного и недостаточного кормления в молодом возрасте. Избранные труды. М.: Россельхозиздат, 1949. Т. 1. С. 47-49.

45. Черкащенко И.И. Оценка крупного рогатого скота по морфологическим признакам. Мясная индустрия. 1972. № 11. С. 27-34.

46. Шевченко Н.И. Жировая ткань крупного рогатого скота на некоторых этапах онтогенеза. Научные основы производства говядины. Труды опытной станции мясного скотоводства УСХА, 1968. Т. 11. С. 79-83.

47. Berg R.T., Butterfield R.M. *New Concepts of Cattle Growth*. Sydney University Press, Sydney, 1976. 240 p.

48. Brannang, E. Studies on monozygous cattle twins. 18. The effect of castration and age of castration on the growth rate, feed conversion and carcass traits of Swedish Red and White cattle. *LantbrukshOgskolans Annaler*, 1966. 32. 329-415.

49. Butler O. D. The relation of conformation to carcass traits. *Journal of animal science*, 1957. 16(1). 227-233.

50. Butterfield R.M. *Estimation of Carcass and Appraisal of Meat Animals*, CSSRO, Melbourne, 1963.

51. De Oliveira, C.B., Guimaraes, J. D., da Costa, E.P., Sisueira, J.B., Torres, C.A.A., de Carvalho, G. R., Guimaraes, S. E. F. Avali acao do comportamento sexual em touros Nelare: compare acao entve os testes da libido em currale do comportamento sexual a compo. *Revissta Brasileira Zootecnica*, 2007. Vol. 36. No.1. P. 32-42.

52. Harrington G. The shape of beef cattle and their carcasses in Realition to carcass merit in Beef in the Seventies. An Foras Taluntais, Dublin, 1971.

53. Hyppolito M., Zorzetto M. F., da Silva E. R., Tironi S.M. T., Souza A.G., Cjdognoto V.M., Vieira A. F., Salgado L. C., Marques N.F.S., Oba T. Testicular Parameters and its influence in Buffaloes (*Bubalus buballis*) Sexual Behaviour. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2019. Vol. 47. P. 7.

54. Casas E., Thallman R. M., Kuehn L. A., Cundiff L. V. Postweaning growth and carcass traits in crossbred cattle from Hereford, Angus, Brangus, Beefmaster, Bonsmara, and Romosinuano maternal grandsires. *Journal of animal science*, 2010. 88(1). 102-108.

55. Cole J. W., Ramsey C. B., Hobbs C. S., Temple R. S. Effects of type and breed of British, zebu, and dairy cattle on production, carcass composition, and palatability. *Journal of dairy science*, 1964. 47(10), 1138-1144.

56. International Committee for Animal Recording (2009). De international consensus of recordices practices / Approbata a Goentum Assembly held in Niagara Falls, USA, on 18 June 2008. P. 91-189.

57. Luitingh, H. C. Developmental changes in beef steers as influenced by fattening, age and type of ration. *The Journal of Agricultural Science*, 1962. 58(1). 1-47.

58. Mc Parland S., Kearney J.F., MacHugh D.E., Berry D.P. Inbreeding effect on post weaning production traits, conformation and caiving performance in Irish beef cattle. *Journal of Animal Science*, 2008. 86. 3338-3347. [http://doi.org/10.1016/S0031-6226\(01\)00295-0](http://doi.org/10.1016/S0031-6226(01)00295-0)

59. Minish G., Fox D. Beef production and management. Reston publishing company, ZNC. A. Prentice-hall company Reston, Uinginia, 1982. – 478 p.

60. Zhao G., Zhang T., Liu Y., Wang Z., Xu L., Zhu B., ... Xu L. Genome-wide assessment of runs of homozygosity in Chinese wayu beef cattle. *Animals*, 2020. 10(8), 1425.

Information about the authors:

Ugnivenko Anatolii Mykolaiovych,

Doctor of Agricultural Sciences, Professor,

Head of Milk and Meat Production Technologies Department

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine

15, Heroiv Oborony Str., Kyiv, 03041, Ukraine

Nosevych Dmytro Kostiantynovych,

Candidate of Agricultural Sciences,

Associate Professor at the Milk

and Meat Production Technologies Department

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine

15, Heroiv Oborony Str., Kyiv, 03041, Ukraine

Antoniuk Tetiana Andriivna,

Candidate of Agricultural Sciences,

Associate Professor at the Milk

and Meat Production Technologies Department

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine

15, Heroiv Oborony Str., Kyiv, 03041, Ukraine

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ГОДІВЛІ ОБРОШИНСЬКИХ ГУСЕЙ З БІЛИМ ОПЕРЕННЯМ

Ференц Л. В., Петрів М. Д., Федак Н. М.

ВСТУП

У тваринництві позитивну динаміку забезпечує галузь птахівництва. Тому на сьогодні одним із пріоритетних напрямів подальшого розвитку сільського господарства в Україні слід вважати відновлення птахівництва, як найбільш рентабельної та прибуткової галузі¹.

Птахівництво – прибуткова галузь народного господарства, а гусівництво, як його перспективна галузь у виробництві м'яса птиці, має першочергове значення. У збільшенні виробництва м'яса птиці чимала роль належить гусям, які відрізняються високою скоростиглістю та інтенсивністю росту, дієтичними якістьми м'яса, щодо інших видів сільськогосподарської птиці². Їх перо і пух – цінна сировина для промисловості.

М'ясо гусей дієтичне, має специфічні кулінарні властивості. Гуси дають найбільший вихід їстівних частин (54%) порівняно з іншою свійською птицею: кури, індики, качки (48–52%), також характеризується високою енергетичною поживністю (1550 кДж у 100 г м'яса) проти 840 – 1533 кДж, відповідно. Досить цінна продукція – гусяче пір'я та пух, це 6-8 % від живої маси птиці. Гусяча перо-пухова сировина має попит на світовому ринку. В Україні виробляється за рік близько 44 т перо-пухової сировини за прижиттєвого скубання. Світові ціни на гусячий пух становлять

¹ Терещенко О. В., Катеринич О. О., Рожковський О. В. Сучасні напрями розвитку птахівництва України: стан та перспективи наукового забезпечення галузі. *Ефективне птахівництво*. 2011. № 11 (83). С. 7–12.

² Технологія м'яса та м'ясних продуктів: Підручник М. М. Клименко, Л. Г. Віннікова, І. Г. Береза та ін.; За ред. М. М. Клименка. Київ: Вища освіта, 2006. – 640 с.

100–130 дол. США за 1 кг, на перо-пухову сировину з вмістом пуху близько 30 % – 50–58 дол. США за 1 кг³.

Дослідження вітчизняної і світової науки з питань птахівництва свідчать, що генетичний потенціал продуктивності птиці може бути реалізований тільки за умови забезпечення повноцінної збалансованої годівлі⁴. За останні роки вченими удосконалена і успішно реалізовується система нормованої годівлі птиці за обмінною енергією, комплексом поживних і біологічно активних речовин⁵.

Однією із умов підвищення ефективності галузі гусівництва є забезпечення птиці повноцінною годівлею. Використання збалансованих раціонів сприяє не тільки отриманню високих приростів живої маси, але й регулюванню складових частин м'яса: змінюється вміст вологи, рівень білків, хімічний склад. Вміст у м'ясі вітамінів, мінеральних речовин, амінокислот, жирних кислот та інших цінних речовин знаходиться в лінійній залежності від умов годівлі та утримання⁶. Збалансована і повноцінна годівля відіграє першочергову роль серед важливих аспектів, що забезпечують ефективний обмін речовин та продуктивні якості птиці. Проте годівля і утримання гусей потребує не лише збалансованих за поживністю раціонів та використання високоякісних комбікормів, а й застосування спеціальних кормових добавок. З цією метою в птахівництві успішно застосовують кормові добавки, які покращують поїдання і засвоюваність кормів, збільшують приріст маси тіла, знижують захворюваність та збереженість птиці⁷.

³ Інтенсивні технології вирощування і відгодівлі гусенят для отримання продукції, збагаченої біологічно активними речовинами. О. В. Рябініна, І. І. Івко, А. В. Гунчак. *Птахівництво : міжвідомчий тематичний науковий збірник*. Інститут птахівництва УААН. Харків, 2010. 65. С. 139-152.

⁴ Guy, G., Rouvier, R. & Rousselot-Pailley, D. Comparison of meat geese growth performance fed with concentrate or green grass from 8 weeks up to 22 weeks of age: *Proceedings of the 10th European Symposium on Waterfowl*. 1995. Halle Saale. 97-102.

⁵ Hodowla i użytkowanie drobiu. Pod redakcją Jana Jankowskiego. Powszechnie Wydawnictwo Rolnicze i Leśne. Warszawa. 2012. 543. (PL).

⁶ Любенко О.І., Суббот Ю.І. Інтенсифікація виробництва м'яса гусей в умовах фермерських господарств. *Таврійський науковий вісник*. 2019. 110 (2). 82-85. DOI <https://doi.org/10.32851/2226-0099.2019.110-2.13>

⁷ Фіялович Л. М., Кирилів Я. І. Ефективність використання у годівлі племінних гусей нетрадиційних добавок. *Наук. вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гещицького*. 2016. Т. 18, № 2. С. 261–264. DOI: 10.15421/nvlvet6757

Виходячи з описаної в літературних джерелах інформації щодо ефективності застосування пробіотичних препаратів, а саме: їх стимулюючого впливу на природну мікрофлору шлунково-кишкового тракту та здатність регулювати і відновлювати процеси травлення, важливим питанням є дослідження загального стану організму гусей за інтенсивного використання про біотичних кормових добавок⁸. Особливо це проявляється при вирощуванні молодняку, тому використання повноцінних збалансованих раціонів сприяє не тільки отриманню високих приростів живої маси, але й покращення якості гусяного м'яса та пір'я. Зокрема, встановлено, що вміст у м'язах вітамінів, мінеральних речовин, амінокислот, жирних кислот та інших цінних речовин знаходиться в лінійній залежності від умов годівлі та утримання у деякого виду птахів⁹.

1. Ефективність застосування пробіотичних препаратів у годівлі птиці

Здоров'я сільськогосподарської птиці залежить від балансу між нормальною і потенційно патогенною мікрофлорою кишечника. Будь-які зміни в цій рівновазі супроводжуються функціональними порушеннями, які, у свою чергу, призводять до зниження продуктивності. Таким чином, з метою виготовлення якісної та безпечної продукції птахівництва, яка відповідає державним стандартам України, вимогам СОТ та ЄС, в першу чергу необхідно підтримувати у нормальному фізіологічному стані екосистему шлунково-кишкового тракту птиці. При цьому слід приділяти увагу багатьом факторам, як прямим – вихідні данні птиці, так і непрямим – впливу зовнішніх факторів (температура, сезон, умови утримання). При виборі біологічних стимуляторів у кормовиробництві слід звертати увагу, що їх застосування по різному впливає на екосистему шлунково-кишкового тракту птахів, – пригнічуючи або стимулюючи її корисну мікрофлору, і як наслідок, на загальний стан та її продуктивність. У зв'язку з чим, натуральні стимулятори росту на відміну від антибіотичних препаратів мають

⁸ Білецька Г.В., Братишко Н.І., Полякова Л.Л., Музика Н.М., Грибкова Н.П. Пробіотик і ефективність вакцинації гусенят проти вірусного ентериту. *Науково-технічний бюлетень. Інститут біології тварин, ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок.* Львів, 2006. 7, № 12. С. 27-32.

⁹ Хвостик В. Технологічні аспекти вирощування молодняку гусей. *Пропозиція.* 2006. № 11. С. 90-92.

великий потенціал сприятливої дії на травний тракт, ріст та продуктивність птахів, а їх вибір та норма введення безпосередньо залежить від набору компонентів в рецепті, призначення комбікорму та способу його згодовування¹⁰.

Пробіотики – препарати біологічної дії на основі корисних мікроорганізмів та/або їх метаболітів, які не завдають шкоди організму тварин і дозволяють виробляти безпечні харчові продукти. Вважається, що основний механізм дії пробіотиків полягає у нормалізації складу та біологічної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, тобто його заселенні конкурентоспроможними штамами бактерій-пробіотів, які здійснюють неспецифічний контроль над чисельністю умовно-патогенної мікрофлори шляхом витіснення її з кишкового біоценозу.

Використання пробіотиків дає змогу уникнути дисбалансу кишечника та загибелі молодняку. Ученими було встановлено, що використання пробіотиків на основі живих культур стимулює біосинтетичні процеси в травному тракті й сприяє збільшенню продуктивності птиці¹¹.

У результаті аналізу літературних джерел встановлено, що найбільшу кількість результатів наукових досліджень пробіотиків складають дані щодо їх дії з поліпшення функціонування кишківника та стимуляції імунної системи. Пробіотики здатні зменшувати витрати на корми завдяки покращенню їх засвоєння організмом птиці, а також підвищувати її імунітет.

Застосування у годівлі гусей пшениці, ячменю, жита, вівса у великій кількості в складі комбікормів негативно впливає на засвоєння кормів за рахунок значної кількості в них речовин, які важко засвоюються. Одним із шляхів підвищення економічної ефективності галузі та зниження затрат кормів у гусівництві доцільним є застосування кормових добавок. Перспективними є дослідження з вивчення продуктивної і метаболічної дії пробіотичних добавок вітчизняного виробництва у раціонах гусей,

¹⁰ Сгоров Б. В., Макаринська А. В. Сучасні альтернативи кормовим антибіотикам. *Одеса: Зернові продукти і комбікорми*. 2010. № 3. С. 27–34.

¹¹ Свеженцов А. Нетрадиційні кормові добавки. А. Свеженцов *Тваринництво України*. 2001. № 1. С. 21–23.

використання яких у годівлі курей несучок і бройлерів показало високу економічну ефективність¹².

Пробіотики – перевіреним часом потужний інструмент для отримання екологічно чистої продукції птахівництва. Їх максимальна ефективність проявляється за умов належного санітарного стану приміщень, біобезпеки господарства, чистоти повітря, мікробіологічної чистоти та якості кормів, біозахисту окремих пташників, а також правильного підбору¹³.

Як зазначалося вище, вивчення ефективності використання в раціонах гусей нетрадиційних кормових добавок підвищує природну резистентність та імунологічну стійкість організму до стресів та є актуальним питанням дослідження продуктивної та метаболічної дії за використання даної кормової добавки у раціонах молодняка гусей. Важливими є питання дослідження загального стану організму птиці, збереженості молодняка гусей до 9-тижневого віку, їх росту та розвитку впродовж періоду вирощування за використання пробіотичних препаратів.

Мета роботи – встановлення оптимальних доз про біотичних препаратів у раціонах годівлі молодняка оброшинських білих гусей та їх вплив на продуктивність.

У завдання досліджень входили:

- встановлення оптимальних доз про біотичних препаратів у раціонах годівлі молодняка оброшинських білих гусей
- вплив про біотичної кормової добавки на продуктивність.
- зниження затрат кормів.

Дослідження ефективності та безпечності кормової про біотичної добавки «Ензимактивмікс» проводили в ДП ДГ Миклашів та ІСГКР на клінічно-здоровому поголів'ї молодняка гусей оброшинської селекції з білим оперенням. Для цього було сформовано 1 контрольну та 3 дослідних груп (по 10 гол. у кожній). Застосування кормової добавки проводили шляхом згодовування їх гусенятм з добового до 21-тижневого віку. Годівлю гусенят контрольної групи упродовж дослідного періоду здійснювали гранульованим

¹² Терещенко О. В., Катеринич О. О., Рожковський О. В. Сучасні напрями розвитку птахівництва України: стан та перспективи наукового забезпечення галузі. *Ефективне птахівництво*. 2011. № 11 (83). С. 7–12.

¹³ Єгоров Б. В., Макаринська А. В. Сучасні альтернативи кормовим антибіотикам. *Одеса: Зернові продукти і комбікорми*. 2010. № 3. С. 27–34.

стартерним комбікормом згідно норм. До раціону гусенят дослідних груп відповідно вводили добавку пробіотика «Ензимаktivмікс» (ЕАМ) виробництва фірми «Ензим» (м. Львів) у дозах, наведених у схемі досліді (табл. 1). Напування гусенят проводилося в волю.

Таблиця 1

Схема досліді

№ п/п	Групи гусенят	Кількість голів	Умови годівлі
1.	Контрольна	10	Основний раціон (ОР) стартерний комбікорм
2.	Дослідна 1	10	ОР + ЕАМ із розрахунку 130 г на 1 т
3.	Дослідна 2	10	ОР + ЕАМ із розрахунку 150 г на 1 т
4.	Дослідна 3	10	ОР + ЕАМ із розрахунку 170 г на 1 т

Протягом всього досліджуваного періоду у приміщенні дотримувалися стандартних параметрів мікроклімату, догляду та утримання птиці згідно із зоотехнічними та ветеринарними вимогами.

Дослідження проводилися відповідно до загальноприйнятих зоотехнічних методик досліджень опублікованих у науковій літературі, згідно з вимогами метрології та стандартизації. Для оцінки продуктивності досліджено живу масу гусенят – індивідуально у добовому віці та кожного тижня до 21-тижневого віку, г; проміри статей тіла – індивідуально, кожного тижня до 12-тижневого віку птиці, см. В процесі вирощування враховано збереженість молодняка до 9-тижневого віку, м'ясні якості, гематологічні показники крові та перо-пухову продуктивність¹⁴.

Одержані результати досліджень обробляли статистично за методикою С. Н. Лопач, (2014) з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel. Різницю між середніми значеннями вважали статистично вірогідною за *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001¹⁵.

¹⁴ Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / за ред. В. В. Влізла. Львів, 2012. 428 с.

¹⁵ Lopach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. (2014). Use of statistical methods in medical and biological research. Kyiv, 441 p.

2. Вплив різних доз про біотичних препаратів на продуктивність молодняка оброшинських гусей з білим оперенням

Підвищення збереження молодняка у ранньому віці та забезпечення високої інтенсивності їх росту на всіх стадіях вирощування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного птахівництва (Герман В. В., 2003, Ярчук Б. М. зі співавт., 2002).

Збереженість молодняка гусей до 9-ти тижневого віку є важливим показником що має вплив на економіку ведення галузі. Коли птиця має високий імунітет, тоді вона менше схильна до захворювань і має вищу виживаємість. Саме високий імунітет до збереженості виробляється під дією мікрофлори шлунково-кишкового тракту впродовж періоду вирощування.

Збереженість молодняка оброшинських гусей з білим оперенням до 9-ти тижневого віку наведено на рисунку 1, що свідчить про позитивний вплив пробіотика ЕАМ, оскільки збереженість поголів'я виявилась кращою у всіх дослідних групах, щодо контролю.

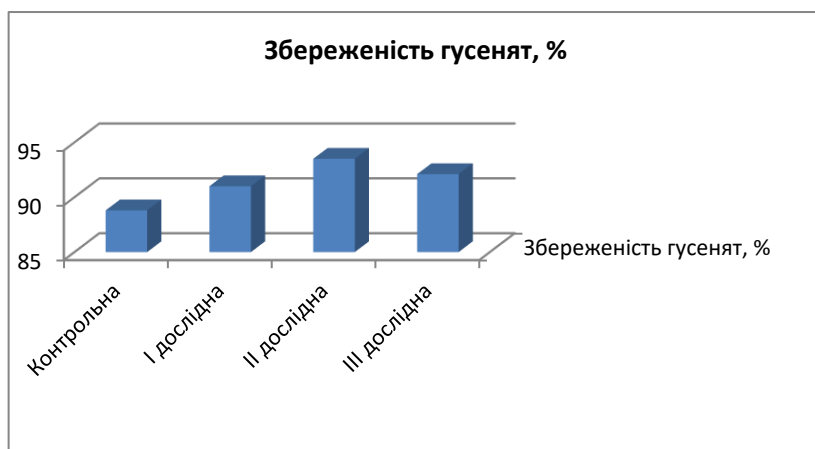


Рис. 1. Показники збереженості молодняка гусей до 9-тижневого віку, %

Важливими показниками розвитку молодняка є їхня жива маса та швидкість росту. В одноденному віці гусенята всіх груп мали порівняно однакову живу масу – 107-110 г.

Відомо, що важливою особливістю молодняка є різна швидкість росту в різні періоди розвитку. Найбільш інтенсивним приріст живої маси відзначено в першій місяць життя молодняка (табл. 4).

В 4-тижневому віці жива маса гусенят була найвищою в II групі (1920 г) і переважала ровесників на 9,1 %. Гусенята I, III груп на 2,3-5,9 % перевищували цей показник гусенят контрольної групи.

У 9-тижневому віці жива маса гусенят I і III дослідних груп була вищою щодо контролю на 3,8-7,4 %. Найвищою жива маса в цьому віці була в гусей II дослідної групи – 4,28 кг, і на 9,2 % перевищувала своїх ровесників з контрольної групи.

Таблиця 2

Динаміка росту живої маси гусенят, г

Група	Вік, тижнів				
	Добові	4	9	12	21
Контроль	109±0,70	1760±0,23	3920±0,23	4800±0,19	5320±0,18
I	110±0,40	1800±0,30	4070±0,13	5100±0,13	5380±0,21
II	108±0,70	1920±0,23***	4280±0,11***	5230±0,18	5510±0,26
III	107±0,50	1840±0,22	4150±0,17	5170±0,14	5410±0,28

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

У 12 тижнів жива маса у контрольній групі склала 4,80 кг, у дослідних групах цей показник був на рівні – 5,10, 5,23 та 5,17 кг що на 6,3, 8,9 та 7,7 % було вищим в порівнянні з контролем.

У 21 тижневому віці гуси як у контрольній, так і в дослідних групах досягли живої маси дорослих гусей, яка становила 5,32 кг у контрольній групі. Гуси II дослідної групи, яким згодовували ЕАМ у дозі 150 г на 1 т, мали живу масу 5,51 кг що на 3,6 % вище, ніж гуси контрольної групи.

Щодо особливостей екстер'єру (проміри статей тіла – обхват грудей, довжина тулубу, кіля, стегна та обхват плесни), слід відзначити, що обхват грудей в контрольній групі в добовому віці становив 11,2 см, а в дослідних групах цей показник коливався від 10,7 до 11,8 см (табл. 5). Довжина тулуба в контрольній групі в цей період була 10,9, а в дослідних відповідно 10,11; 10,8 та 10,12 см; довжина кіля – 2,6 см, а в дослідних групах 2,8; 2,5 і 2,7 см; довжина стегна в контрольній була 4,8 см, у I групі 4,5 см, II – 4,9 та 5,2 см у III дослідній групі; обхват плесни у контрольній групі 3,9 см, а в дослідних 3,8; 4,1 та 3,7 см.

Таблиця 3

Проміри основних статей тіла, см (M±m)

Група	Обхват грудей	Довжина, см			Обхват плесни
		тулубу	кіля	стегна	
1-й день					
Контроль	11,2±0,11	10,9±0,14	2,6±0,16	4,8±0,21	3,9±0,11
I	11,8±0,19	10,11±0,19	2,8±0,11	4,5±0,16	3,8±0,15
II	10,8±0,16	10,8±0,13	2,5±0,17	4,9±0,11	4,1±0,21
III	10,7±0,21	10,12±0,17	2,7±0,13	5,2±0,15	3,7±0,12
4 тижні					
Контроль	28,0±0,17	27,5±0,13	9,1±0,19	8,1±0,18	7,7±0,09
I	28,2±0,13	27,8±0,13	9,4±0,17	8,4±0,27	8,5±0,11
II	28,5±0,19	28,1±0,18	10,1±0,11	8,9±0,16	9,1±0,17
III	28,3±0,16	27,9±0,17	9,6±0,14	8,6±0,15	8,7±0,15
9 тижнів					
Контроль	37,2±0,21	31,5±0,15	11,9±0,18	14,5±0,09	8,8±0,31
I	38,2±0,22	32,0±0,11	12,4±0,19	14,9±0,11	8,9±0,16
II	39,1±0,12	33,1±0,14	13,2±0,11	16,0±0,19	9,4±0,25
III	37,9±0,17	32,6±0,18	12,3±0,15	15,2±0,15	9,0±0,11
12 тижнів					
Контроль	52,2±0,11	41,5±0,21	18,2±0,11	17,0±0,41	10,0±0,21
I	52,7±0,12	41,7±0,11	18,6±0,13	17,4±0,21	10,5±0,35
II	52,3±0,14	41,8±0,17	18,8±0,15	18,2±0,22	11,2±0,19
III	51,9±0,21	41,2±0,15	18,4±0,11	17,5±0,14	10,8±0,16

У 4-тижневому віці обхват грудей гусенят контрольної групи становив 28,0 см, та вищим він був у II – 28,5 см. Дослідні групи I і III за цим показником займали проміжне значення. Довжина тулуба, кіля, стегна та обхват плесни в контрольній групі були на рівні 27,5; 9,1; 8,1; 7,7 см відповідно. Кращі показники довжини тулуба, кіля, стегна та обхвату плесни в 4-тижневому віці мали гусенята II (28,1; 10,1; 8,9; 9,1) дослідної групи. Молодняк гусей I та III дослідних груп, в 4-х тижневому віці характеризувалися середніми значеннями за даними показниками.

У 9 тижнів гуси контрольної групи мали обхват грудей 37,2, а в II групі – 39,1 см, що на 5,1 % більше ніж у контрольній групі. Деяко нижчими ці показники були у гусей I і III групи.

За довжиною тулуба, кіля, стегна і обхвату плесни гуси дослідних груп мали вищі показники в порівнянні з контролем. Гуси II дослідної групи характеризувалися найвищими показниками за довжиною тулуба на 5,1 %, довжиною кіля та стегна на 10,1 %, та 10,3 % відповідно, та обхватом плесни на 6,8 %.

У 12-тижневому віці обхват грудей у контрольній групі становив 52,2 см, довжина тулуба, кіля, стегна та обхват плесни 41,5; 18,2; 17,0 та 10,0 см. Всі дослідні групи гусей мали високі параметри за даними показниками, однак найкращі вони були в II дослідній групі.

Аналіз розвитку грудних і стегнових м'язів показав, що кращою м'ясною продуктивністю характеризувались гуси II дослідної групи, в яких маса грудних м'язів була на рівні 446 г, що на 7,2 % перевищували гусей з контрольної групи (табл. 4).

Таблиця 4

Розвиток грудних і стегнових м'язів у гусей, г

Вікові періоди, тижнів	Група			
	Контрольна	I	II	III
Грудні м'язи				
4	28,4±1,8	29,8±2,3	32,4±4,1	28,9±2,2
9	416±3,1	429±6,5	446±3,9**	428±5,7
21	548±3,3	552±5,2	561±4,2	554±6,1
Стегнові м'язи				
4	129,2±3,1	134,6±3,9	139,5±1,7	131,4±2,9
9	420±4, 0	431±4,9	454±3,5**	442±5, 0
21	541±;4,1	552±;6,2	566±6,5	549±4,1

Маса стегнових м'язів у II групі також була вищою і становила 454 г, що на 8,1 % вище, ніж у контрольній групі.

Використання пробіотичної добавки у комбікормі для молодяку гусей сприяє підвищенню їх показників забою, при цьому найвищими вони виявилися у птиці, яка споживала комбікорм із вмістом ЕАМ 150 г на 1 т. Саме це призвело до збільшення виходу

грудних м'язів відповідно на 3,9 %, 7,2 та 4,2 %, а також до збільшення виходу стегнових м'язів на 8,0 %.

Для оцінювання м'ясних якостей молодняку гусей за використання пробіотиків у 9-тижневому віці було проведено контрольний забій та визначено морфологічний склад тушок. Результати показників забою подано в таблиці 5.

Таблиця 5

Морфологічний склад тушок гусей піддослідних груп, г і % до маси тушки ($M \pm m$), n = 3

Показники	Група			
	Контрольна	I	II	III
Передзабійна жива маса, г	4564±32	4676±48	4794±35	4640±29
Маса патраної тушки, г	3002±31	3124±29	3236±41	3113±34
%	65,8	66,8	67,5	67,1
Маса охолодженої туші, г	2991±51	3064±42	3180±33*	3045±29
Маса м'язів, г	1559±35	1649±28	1773±21	1650±11
%	51,9	52,8	54,8	53,0
Маса внутрішнього жиру, г	92±4	84±7	73±3	87±5
%	3,1	2,7	2,3	2,8
Маса шкіри з підшкірним жиром, г	708±28	741±32	738±36	692±17
%	23,6	23,0	22,8	22,2
Маса кісток, г	642±27	672±18	650±24	684±34
%	21,4	21,5	20,1	22,0
Маса їстівних частин, г	2359±22	2474±18	2584±11	2429±26
%	78,6	79,2	79,8	78,0

Аналізуючи дані забою слід відзначити, що гуси II групи за всіма показниками переважали гусей інших груп:

- передзабійна жива маса – 4794 г;
- маса патраної тушки – 3236 г;
- забійний вихід – 67,5 %;
- маса їстівних частин – 2584 г;
- вихід їстівних частин – 79,8 %.

Отже, додавання до комбікорму молодняку гусей пробіотика ЕАМ позитивно впливає на забійні показники, оскільки протягом досліду збільшується їх передзабійна маса, маса патраної тушки, вихід окремих продуктів забою та їстівних частин.

Для більш повної характеристики м'ясних якостей у 9-тижневому віці було проведено хімічний аналіз м'яса, який наведено у таблиці 6.

Експериментальні дані свідчать про те, що найбільш інтенсивне нагромадження сухої речовини у грудних м'язах до 9-тижневого віку відбувалося у гусей II групи. Аналогічну картину спостерігали і у стегнових м'язах.

Таблиця 6

**Хімічний склад грудних і стегнових м'язів
у 9 тижневому віці, % до сирої маси**

Групи	Показники				
	Вода	Суша речовина	Протеїн	Жир	Зола
Грудні м'язи					
Контрольна	70,95	29,05	21,09	5,40	1,06
I	71,81	28,19	21,99	5,94	1,30
II	70,06	29,94	22,73	5,82	1,39
III	71,00	29,00	21,98	5,92	1,10
Стегнові м'язи					
Контрольна	70,49	29,51	20,44	7,84	1,23
I	69,74	30,26	21,82	7,10	1,34
II	69,26	29,72	21,93	6,60	1,19
III	69,93	30,07	20,93	7,94	1,20

Вміст у грудних м'язах сухої речовини в 9-тижневому віці II групи молодняку гусей становив 29,94 % до сирої маси. Таку ж закономірність щодо вмісту сухих речовин відзначено і у стегнових м'язах. Нагромадження протеїну в досліджуваних м'язах гусей, як основного показника якості м'яса, відбувалося за загальною

закономірністю. Найбільш високим цей показник був у грудних і стегнових м'язах гусей II групи.

За вмістом жиру і золи в тушках дослідних груп гусей вірогідної різниці не встановлено.

Виявлення особливостей і закономірностей обміну речовин в організмі птиці різних порід, зокрема закономірностей азотного обміну сприяє їх правильному утриманню, підбору груп при спаровуванні з метою підвищення продуктивності. Показники вмісту загального, білкового і небілкового азоту в стегнових та грудних м'язах гусей у 9-тижневого віці наведено у таблиці 7.

Таблиця 7

Вміст загального, білкового і небілкового азоту в стегнових та грудних м'язах гусей у 9-тижневого віці, мг% ($M \pm m$, $n = 3$)

Показники	Група			
	Контрольна	I	II	III
Грудні м'язи				
Загальний азот	3917±42	4118±57	4245±34	4120±43
Білковий азот	3068±29	3220±34	3421±55	3341±28
Небілковий азот	849±17	898±19	824±22	779±17
Стегнові м'язи				
Загальний азот	3586±38	3642±19	3835±26	3695±24
Білковий азот	2589±54	2697±49	2889±25	2722±47
Небілковий азот	997±22	945±19	946±16	973±25

Найбільш високий показник вмісту загального азоту в м'язах мали також гуси II групи. У дослідних гусей накопичення білкового азоту в грудних м'язах було вищим, ніж у м'язах ніг. Вміст білкового азоту в грудних м'язах був найвищим у гусей II (3421 мг%) групи. Вміст небілкового азоту в грудних м'язах і м'язах ніг збільшувався до 9-тижневого віку. Цей показник був високим у стегнових м'язах усіх дослідних груп, але найбільш високий результат становив у контрольній групі.

Протягом досліджуваного періоду також вивчали гематологічні показники (табл. 8).

Таблиця 8

Гематологічні показники крові гусей ($M \pm m$, $n = 5$)

Група	Вікові періоди гусей		
	1 доба	4 тижні	9 тижнів
Гемоглобін, г%			
Контрольна	14,2±0,21	15,6±0,12	15,8±0,15
I	14,3±0,18	15,8±0,19	15,9±0,12
II	14,2±0,12	16,8±0,15	16,7±0,18
III	14,2±0,19	16,0±0,11	16,4±0,19
Еритроцити, млн. /1 см ³			
Контрольна	3,44±0,13	4,05±0,18	4,42±0,19
I	3,43±0,15	4,12±0,16	4,48±0,11
II	3,47±0,11	4,17± 0,14	4,54±0,16
III	3,48± 0,18	4,15± 0,15	4,50±0,18
Загальний білок, г %			
Контрольна	4,35±0,0,9	4,59±0,11	5,41±0,12
I	4,39± 0,16	4,56± 0,21	5,52± 0,13
II	4,36± 0,18	4,75± 0,12	5,81± 0,14
III	4,35± 0,14	4,73± 0,11	5,54± 0,12

Вміст загального білку в сироватці крові мав незначні коливання. Встановлено, що вміст загального білку найбільш низький був у гусей в добовому віці. Протягом вирощування в досліджувані періоди цей показник найвищим був у гусей II групи.

При вивченні перо-пухової продуктивності молодняку гусей дослідних груп було проведено два прижиттєвих scuвання – у 11- та 18-тижневому віці і досліджено фракційний склад одержаної сировини (табл. 9).

У сировині, одержаній при першому scuванні від гусей II групи, був дещо вищий відсоток пера і пуху, а незрілого – менший. При другому scuванні порівняно з першим кількість пуху зросла майже в два рази. Слід відзначити, що знизився вміст незрілого і засміченого пера і пуху.

Вірогідної різниці між групами за вмістом перо-пухової сировини не виявлено, але гуси II групи, яким згодовували ЕАМ у дозі 150 г на 1 т проявили тенденцію до покращення перо-пухових якостей.

Таблиця 9

Фракційний склад перо-пухової сировини одержаної шляхом прижиттєвого скубання гусей, %

Групи	Перо		Пух		Засміченість, %
	зріле	незріле	зрілий	незрілий	
11 тижнів					
Контроль	67,3	7,9	13,2	5,3	5,3
I	67,3	7,2	14,1	5,5	5,9
II	67,8	7,8	14,2	5,1	5,1
III	67,4	7,9	13,9	5,2	5,6
18 тижнів					
Контроль	59,8	3,8	32,3	2,0	2,1
I	59,3	3,8	32,5	2,2	2,2
II	59,4	3,5	33,2	2,0	1,9
III	59,5	3,4	33,0	2,1	2,0

У 18-тижневому віці зростає кількість пуху у всіх групах більше ніж у два рази та зменшується його засміченість.

ВИСНОВКИ

Пробіотичні препарати за введення до раціону молодняку гусей мають стимулюючий вплив на природну мікрофлору шлунково-кишкового тракту.

Введення препарату пробіотичної дії «Ензивактивмікс» до складу комбікормів для молодняку гусей поліпшує результати вирощування, стимулює ріст і розвиток молодняку гусей та підвищує їх продуктивні якості.

При застосуванні пробіотичного препарату в кількості 150 г/т комбікорму збереженість гусенят дослідних груп підвищилася на 2,2-4,7%.

Віщі показники живої маси відзначено у гусенят II групи. У віці 12 тижнів вони переважали контрольних аналогів на 7,7%, а у 21-тижневому віці досягли параметрів живої маси дорослих гусей – 5,51 кг що на 3,6 % вище, ніж гусей контрольної групи.

Кращою м'ясною продуктивністю характеризувалися гуси II дослідної групи, яким згодовували комбікорм із вмістом 150 г/т пробіотика «Ензимактивмікс». Маса грудних м'язів у них становила 446 г, а – стегнових 454 г, що відповідно було на 7,2 % і 8,1 % вище від контрольних аналогів.

Вірогідної різниці між групами за вмістом перо-пухової сировини не встановлено, але у гусей II групи, яким згодовували ЕАМ у дозі 150 г/т комбікорму відзначено тенденцію до покращення перо-пухових якостей.

Оптимальним для молодняку оброшинських гусей з білим оперенням є введення у склад раціону комбікорму з вмістом 150 г/т пробіотика «Ензимактивмікс», що забезпечує на 8-10 % вищу продуктивність.

АНОТАЦІЯ

Встановлено оптимальну дозу застосування пробіотичного препарату «Ензимактивмікс» (ЕАМ) виробництва фірми «Ензим» (м. Львів) у годівлі молодняку оброшинських гусей з білим оперенням яка становила 150 г на 1 т комбікорму.

Досліджено ріст, розвиток, продуктивні якості та збереженість молодняку гусей впродовж вирощування від добового до 21-тижневого віку.

Встановлено, що найбільш інтенсивним приріст живої маси був у перший місяць вирощування. У 9-тижневому віці жива маса гусенят, яким до раціону вводили оптимальну дозу, становила 4,28 кг, що на 9,2 % було вище, ніж у ровесників з контрольної групи.

У цьому ж віці за довжиною тулуба, кіля, стегна і обхвату плесни гуси дослідних груп переважали контрольних. Гуси II дослідної групи мали вищі на 5,1 % показники довжини тулуба, на 10,1 % – кіля, на 10,3 % – стегна та на 6,8 % обхвату плесни.

Кращою м'ясною продуктивністю характеризувалися гуси II дослідної групи, яким згодовували комбікорм із вмістом 150 г/т пробіотика «Ензимактивмікс». Маса грудних м'язів у них становила 446 г, а – стегнових 454 г, що відповідно було на 7,2 % і 8,1 % вище від контрольних аналогів.

Використання пробіотичної добавки у комбікормі для молодняку гусей сприяло підвищенню забійних показників, зокрема виходу грудних м'язів відповідно по групах на 3,9 %, 4,2 та 7,2 %, а також виходу стегнових м'язів – на 8,0 %. Експериментальні дані свідчать про те, що найбільш інтенсивне нагромадження сухої речовини у

грудних м'язях до 9-тижневого віку відбувалося у гусей II групи. Аналогічну картину спостерігали і у стегнових м'язях.

Вміст сухої речовини у грудних м'язях 9-тижневих гусенят II групи становив 29,94 % до сирової маси. Таку ж закономірність відзначено і у стегнових м'язях.

Контрольний забій, проведений у 9-тижневому віці показав, що гуси II групи за всіма показниками мали найвищі показники, зокрема передзабійну живу масу на рівні 4794 г, маса патраної тушки становила 3236 г, істівних частин – 2584 г; вихід істівних частин склав 79,8 %, забійний вихід – 67,5 %.

За вмістом жиру і золи в тушках дослідних груп гусей вірогідної різниці не встановлено.

Вірогідної різниці між групами за вмістом перо-пухової сировини не виявлено, але гуси II групи, яким згодовували ЕАМ у дозі 150 г на 1 т проявили тенденцію до покращення перо-пухових якостей.

Література

1. Терещенко О. В., Катеринич О. О., Рожковський О. В. Сучасні напрями розвитку птахівництва України: стан та перспективи наукового забезпечення галузі. *Ефективне птахівництво*. 2011. № 11 (83). С. 7–12.

2. Технологія м'яса та м'ясних продуктів: Підручник М. М. Клименко, Л. Г. Віннікова, І. Г. Береза та ін.; За ред. М. М. Клименка. Київ: Вища освіта, 2006. – 640 с.

3. Інтенсивні технології вирощування і відгодівлі гусенят для отримання продукції, збагаченої біологічно активними речовинами. О. В. Рябініна, І. І. Івко, А. В. Гунчак. *Птахівництво : міжвідомчий тематичний науковий збірник*. Інститут птахівництва УААН. Харків, 2010. 65. С. 139-152.

4. Guy, G., Rouvier, R. & Rousselot-Pailley, D. Comparison of meat geese growth performance fed with concentrate or green grass from 8 weeks up to 22 weeks of age: *Proceedings of the 10th European Symposium on Waterfowl*. 1995. Halle Saale. 97-102.

5. Hodowla i użytkowanie drobiu. Pod redakcją Jana Jankowskiego. Powszechnie Wydawnictwo Rolnicze i Leśne. Warszawa. 2012. 543. (PL).

6. Любенко О.І., Суббот Ю.І. Інтенсифікація виробництва м'яса гусей в умовах фермерських господарств. *Таврійський науковий вісник*. 2019. 110 (2). 82-85. DOI <https://doi.org/10.32851/2226-0099.2019.110-2.13>

7. Фіялович Л. М., Кирилів Я. І. Ефективність використання у годівлі племінних гусей нетрадиційних добавок. *Наук. вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*. 2016. Т. 18, № 2. С. 261–264. DOI: 10.15421/nvlvet6757

8. Білецька Г.В., Братишко Н.І., Полякова Л.Л., Музика Н.М., Грибкова Н.П. Пробиотик і ефективність вакцинації гусенят проти вірусного ентериту. *Науково-технічний бюлетень. Інститут біології тварин, ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок*. Львів, 2006. 7, № 12. С. 27-32.

9. Хвостик В. Технологічні аспекти вирощування молодняка гусей. Пропозиція. 2006. № 11. С. 90-92.

10. Єгоров Б. В., Макаринська А. В. Сучасні альтернативи кормовим антибіотикам. *Одеса: Зернові продукти і комбікорми*. 2010. № 3. С. 27–34.

11. Свеженцов А. Нетрадиційні кормові добавки. А. Свеженцов *Тваринництво України*. 2001. № 1. С. 21–23.

12. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / за ред. В. В. Влізла. Львів, 2012. 428 с.

13. Лопач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Використання статистичних методів у медичних та біологічних дослідженнях. Київ, 2014. 441 с.

Information about the authors:

Ferents Liubov Viktorivna,

Candidate of Agricultural Sciences,

Senior Research Fellow

Institute of Agriculture of the Carpathian Region

of the National Academy of Agricultural Sciences of Ukraine

5, Hrushevskoho str., Obroshyne, Lviv region, 81115, Ukraine

Petriv Mikhaylo Dmytrovych,

Candidate of Agricultural Sciences,

Leading Researcher

Institute of Agriculture of the Carpathian Region

of the National Academy of Agricultural Sciences of Ukraine

5, Hrushevskoho str., Obroshyne, Lviv region, 81115, Ukraine

Fedak Nataliya Mykolaivna,
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Deputy Director for Scientific Work in Animal Husbandry
Institute of Agriculture of the Carpathian Region
of the National Academy of Agricultural Sciences of Ukraine
5, Hrushevskoho str., Obroshyne, Lviv region, 81115, Ukraine

**RETROSPECTIVE ANALYSIS AND FORECAST
OF THE MAIN ABIOTIC FACTORS
OF THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS OF ICHTYOFAUNA
OF THE DNIPRO-BUH ESTUARY ECOSYSTEM**

Kutishchev P. S., Korzhov Ye. I., Honcharova O. V.

INTRODUCTION

Modern data of the main abiotic factors of functioning of the Dnipro-Buh estuarial ecosystem are presented. The abiotic parameters for long-term periods are compared: before the regulation of the lower reaches of the Dnipro River (1877-1970), after the regulation (1948-1970), the period of the run-off formation (1986-2013) and the indicators of the modern period (2010-2020). The forecast of the main ecologically significant factors of the environment in the research region is made. The obtained results can be used in the formation of the long-term forecasts of the leading abiotic parameters, the state of the ichthyofauna environment, the indicators of biological productivity, fish productivity and determination of the rate of production and destruction processes and eutrophication.

**1. The problem's prerequisites emergence
and the problem's formulation**

Ecologically significant abiotic components of the Dnipro-Buh estuary system along with the progressive reduction of the river run-off, ecologically unjustified mode of operation of reservoirs of the Dnipro cascade, water abstraction for industrial and domestic needs, fields irrigation, increase in irreversible water loss due to vaporization of the reservoirs surfaces, transpiration, climate change, water upsurge and down surge from the Black Sea negatively affect the ecological condition of the

aquatories and the condition of existence of ichthyofauna^{1,2,3,4,5,6}. The reduction of Dnipro run-off, as a result of hydraulic engineering and use of freshwater run-off for industrial and farming needs, led to significant changes in hydrological and, as a consequence, hydro chemical regimes of the Dnipro-Bug estuary, which is complicated by the increasing of total anthropogenic load^{7,8}. Most of reservoirs were created for agro-industrial needs and irrigation, gaining special importance in arid areas of Ukraine, especially in the south, the most risky natural and climatic zone for agriculture. Irrigation creates many environmental problems⁹. As a result of anthropogenic changes, the ichthyofauna suffers first of all, migration

¹ Гейна К. М., Кутіщев П. С., Шерман І. М. Екологічна трансформація Дніпровсько-Бузької гирлової системи та перспективи рибогосподарської експлуатації: монографія. Херсон: Гринь Д. С., 2015. 300 с.

² Коржов Є. І. Антропогенний вплив на екосистему пониззя Дніпра та можливі шляхи його послаблення. *Наукові праці Українського науково-дослідного гідрометеорологічного інституту*. Вип. 267. К.: Ніка-Центр, 2015. С. 102-108.

³ Коржов Є. І., Кутіщев П. С., Гончарова О. В., Дяченко В. В. Оцінка можливих негативних екологічних наслідків скорочення об'ємів надходження прісних вод до Дніпровсько-Бузького лиману. *Водні екосистеми та збереження їх біорізноманіття*: Збірник наукових праць. Житомир: ПНУ, 2020. С. 13-15.

⁴ Сучасний екологічний стан і біорізноманіття Дніпровсько-Бузької естуарної системи у зв'язку з промисловою іхтіофауною: Наукова монографія. Щербак В. І., Шерман І. М., Кутіщев П. С., Морозова А. О., Семенюк Н. Є., Луценко Д. А. Херсон: ФОРМ Вишемирський В.С., 2020. 200 с.

⁵ Шерман І. М., Гейна К. М., Козій М. С., Кутіщев П.С., Воліченко Ю.М. Рибництво та рибальство трансформованих річкових систем півдня України: наукова монографія. Херсон: Гринь Д.С., 2017. 345 с.

⁶ Korzhov Ye. Analysis of possible negative environmental and socio-economic consequences of freshwater drain reduction to the Dnieper-Bug mouth region. Perspectives of world science and education. Abstracts of the 8th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Osaka, Japan, 2020. P. 84-90.

⁷ Коржов Є. І. Антропогенний вплив на екосистему пониззя Дніпра та можливі шляхи його послаблення. *Наукові праці Українського науково-дослідного гідрометеорологічного інституту*. Вип. 267. К.: Ніка-Центр, 2015. С. 102-108.

⁸ Коржов Є. І., Кутіщев П. С., Гончарова О. В., Дяченко В. В. Оцінка можливих негативних екологічних наслідків скорочення об'ємів надходження прісних вод до Дніпровсько-Бузького лиману. *Водні екосистеми та збереження їх біорізноманіття*: Збірник наукових праць. Житомир: ПНУ, 2020. С. 13-15.

⁹ Тімченко В. М., Карпова Г. О., Гуляєва О. О., Коржов Є. І. та ін. Прогноз впливу можливої реконструкції Каховської ГЕС на екосистеми пониззя Дніпра та Каховського водосховища. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту., Сер. Біол., № 3-4 (64), 2015. С. 665–668*

routes of fish and coastal ecosystems change, biodiversity decreases, the rate of eutrophication increases, and the pathways for the invasion of alien species open up^{10, 11, 12, 13, 14}.

In the processes of transformation of natural river run-off, negative changes took place, which significantly worsened the living conditions of ichthyofauna of the Dnipro-Buh estuary ecosystem. Process of construction and formation of the run-off took place until the end of 70s. The results of the long-term construction of the cascade of reservoirs led to significant water consumption in the lower reaches on the Dnipro, which continue to this day^{15, 16, 17, 18, 19}. In the study, we used data on the

¹⁰ Білик Г. В., Коржов Є. І. Огляд основних аспектів впливу кліматичних змін на сучасний стан іхтіофауни Дніпровсько-Бузької гирлової області. *Наукові читання, присвячені Дню науки*. Екологічні дослідження Дніпровсько-Бузького регіону. Вип. 12. Збірник наукових праць. Херсон, 2019. С. 3-10.

¹¹ Кутіщев П. С., Вітюков Ю. Є. Особливості розвитку *Sergopagis pengoi* в Дніпровсько-Бузькому лимані і зв'язок з промисловим рибальством. *Таврійський науковий вісник*. Херсон: Айлант. 2007. Вип.54. С. 164-170.

¹² Кутіщев П. С. Нові види безхребетних вселенців Дніпровсько-Бузької естуарної системи. Науково-практична конференція, 13-14 березня 2018 р. Кліматичні зміни та сільське господарство. Київ: 2018. С. 329 – 333.

¹³ Кутіщев П. С. Нові види безхребетних вселенців Дніпровсько-Бузької естуарної системи. Науково-практична конференція, 13-14 березня 2018 р. Кліматичні зміни та сільське господарство. Київ: 2018. С. 329 – 333.

¹⁴ Shevchenko I. V., Korzhov Ye. I., Kutishchev P. S., Honcharova O. V., Shevchenko V. Yu. Effect of Abiotic Factors upon Morphological Variability of *Fleureia lacustris* Larvae (*Diptera, Chironomidae*). *Hydrobiological Journal* – Begell House (United States). Vol. 56, Issue 5, 2020. P. 15-22.

¹⁵ Гейна К. М., Кутіщев П. С., Шерман І. М. Екологічна трансформація Дніпровсько-Бузької гирлової системи та перспективи рибогосподарської експлуатації: Монографія. Херсон: Гринь Д. С., 2015. 300 с.

¹⁶ Шерман І. М., Гейна К. М., Козій М. С., Кутіщев П.С., Воліченко Ю.М. Рибництво та рибальство трансформованих річкових систем півдня України: Наукова монографія. Херсон: Гринь Д.С., 2017. 345 с.

¹⁷ Korzhov Ye. Analysis of possible negative environmental and socio-economic consequences of freshwater drain reduction to the Dnieper-Bug mouth region. Perspectives of world science and education. Abstracts of the 8th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Osaka, Japan, 2020. P. 84-90.

¹⁸ Averchev O. V., Bidnyna I. O., Bondar O. I., Boyarkina L. V. etc. Ecohydrological investigation of plain river section in the area of small hydroelectric power station influence. Collective monograph: Current state, challenges and prospects for research in natural sciences. Lviv-Toruń: Liha-Pres, 2019. P. 135-154.

¹⁹ Korzhov Ye. I., Kucheriava A. M. Peculiarities of External Water Exchange Impact on Hydrochemical Regime of the Floodland Water Bodies of the Lower

main abiotic factors of the aquatic environment of the research region for a long-term period (1825-2020)^{20, 21, 22, 23, 24, 25}. Methods of ecological and hydrological researches were used, the basic factors of hydrological conditions are studied in detail, and the climatic characteristic of the region is carried out. The forecasting methods via *Microsoft Excel* – 2019 software using the *Statistica 10* statistical analysis were being used.

2. Research results and discussion

The flow of the Dnipro is more than 94% of the total inflow of the river waters and hydrophysical processes, both in the coastal section of the river and in the Dnipro and Buh estuaries, depend on its value, in most cases. The annual volume of the run-off of the Southern Buh is insignificant and does not exceed 2.0 km³ in the modern period^{26, 27}. The long-term fluctuations of the Dnipro run-off depend on the climatic aspects of the year, which is due to the amount of precipitation in the catchment area of the river system. High-water years alternate with average-water and low-water years, and this significantly limits the possibility of forecasting for

Dnieper Section / Hydrobiological Journal – Begell House (United States). Vol. 54, Issue 6, 2018. P. 104-113.

²⁰ Абакумов В. А. Руководство по методам гидробиологического анализа поверхностных вод и донных отложений. Л.: Гидрометеоиздат, 1983. 240 с.

²¹ Кліматичні дані по станціям і постам України. URL: <http://www.pogodaiklimat.ru>

²² Клімат України / за ред. В. М. Ліпінського, В. А. Дячука, В. М. Бабіченко. Київ.: Видавництво Раєвського, 2003. 346 с.

²³ Абакумов В. А. Руководство по методам гидробиологического анализа поверхностных вод и донных отложений. Л.: Гидрометеоиздат, 1983. 240 с.

²⁴ Методи гідроекологічних досліджень поверхневих вод / за ред. В. Д. Романенка. К.: ЛОГОС, 2006. 408 с.

²⁵ Руководство по расчету элементов гидрологического режима в прибрежной зоне морей и в устьях рек при инженерных изысканиях. М.: Гидрометеоиздат, 1973. 536 с.

²⁶ Korzhov Ye. Analysis of possible negative environmental and socio-economic consequences of freshwater drain reduction to the Dnieper-Bug mouth region. Perspectives of world science and education. Abstracts of the 8th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Osaka, Japan, 2020. P. 84-90.

²⁷ Averchev O. V., Bidnyina I. O., Bondar O. I., Boyarkina L. V. etc. Ecohydrological investigation of plain river section in the area of small hydroelectric power station influence. Collective monograph: Current state, challenges and prospects for research in natural sciences. Lviv-Toruń: Liha-Pres, 2019. P. 135-154.

a long period by standard methods²⁸. After the construction of the Dnipro HPP, the natural run-off of the Dnipro decreased by 11.5%, and before the beginning of mass hydraulic engineering during 1933-1955, it averaged by 49.5 km³ per year. After the construction of Kakhovka and other hydroelectric power plants, there was a further reduction in the run-off. During 1956-1964, it averaged 42.7 km³ per year, which approximately 24% lower than before the beginning of the hydraulic engineering^{29, 30}. The reduction of total run-off is related to the removal of significant amounts of fresh water for the needs of industrial, domestic and agricultural complexes. As a result, there was tendency in reduction of the run-off, which directly or indirectly affected the hydrological and hydrochemical regime, and this reflected on deterioration of the aquatic organisms' habitat quality. It is important to emphasize that such tendencies are typical also for today^{31, 32, 33, 34}. The Dnipro-Buh estuarine ecosystem includes the lower reaches of the Dnipro, the Southern Buh and the Dnipro-Buh estuary, and is the one whole water area bounded in the riverside by the Kakhovka and Oleksandrivka HPP dams and the Black

²⁸ Сучасний екологічний стан і біорізноманіття Дніпровсько-Бузької естуарної системи у зв'язку з промисловою іхтіофауною: Наукова монографія. Щербак В. І., Шерман І. М., Кутіщев П. С., Морозова А. О., Семенюк Н. Є., Луценко Д. А. Херсон: ФОП Вишемирський В.С., 2020. 200 с.

²⁹ Гейна К. М., Кутіщев П. С., Шерман І. М. Екологічна трансформація Дніпровсько-Бузької гирлової системи та перспективи рибогосподарської експлуатації: Монографія. Херсон: Гринь Д. С., 2015. 300 с.

³⁰ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. Наукові читання присвячені Дню науки. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

³¹ Коржов Е. І. Антропогенний вплив на екосистему пониззя Дніпра та можливі шляхи його послаблення. Наукові праці Українського науково-дослідного гідрометеорологічного інституту. Вип. 267. К.: Ніка-Центр, 2015. С. 102-108.

³² Коржов Е. І., Кутіщев П. С., Гончарова О. В., Дяченко В. В. Оцінка можливих негативних екологічних наслідків скорочення об'ємів надходження прісних вод до Дніпровсько-Бузького лиману. Водні екосистеми та збереження їх біорізноманіття: Збірник наукових праць. Житомир: ПНУ, 2020. С. 13-15.

³³ Шерман І. М., Гейна К. М., Козій М. С., Кутіщев П.С., Воліченко Ю.М. Рибництво та рибальство трансформованих річкових систем півдня України: наукова монографія. Херсон: Гринь Д.С., 2017. 345 с.

³⁴ Korzhov Ye. I., Kucheriyava A. M. Peculiarities of External Water Exchange Impact on Hydrochemical Regime of the Floodland Water Bodies of the Lower Dnieper Section. Hydrobiological Journal – Begell House (United States). Vol. 54, Issue 6, 2018. P. 104-113.

Sea near the Kinburn Spit. The total water surface area within these boundaries is about 1,100 km²³⁵. The Buh estuary is an integral, the most productive and the most polluted part of the Dnipro -Buh estuarine ecosystem and has a significant impact on the overall condition of the adjoining systems^{36, 37, 38, 39}.

Modern climate change, which is characterized by the global warming, is the subject of research by many scientists both around the world and in Ukraine particularly^{40, 41, 42, 43, 44, 45}. The climate of the Black Sea region is relatively continental with mild winters, long hot and dry summers. It is formed under the action of cold continental air masses of Scandinavia and

³⁵ Коржов С. І. Науково-практичні рекомендації щодо покращення стану водних екосистем гирлової ділянки Дніпра шляхом регулювання їх зовнішнього водообміну. Херсон, 2018. 52 с.

³⁶ Безсонов С. М., Андрєєв В. І. Забезпечення екологічної безпеки Південного Бугу в контексті сталого розвитку м. Миколаїв. Наукові праці: науково-методичний журнал. Вип. 276. Т. 288. Екологія. Миколаїв: Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2016. 128 с.

³⁷ Днепровско-Бугская эстуарная экосистема. Жукинский В. Н., Журавлева Л. А., Иванов А. И. и др.; Отв. ред. Зайцев Ю. П.; АН УССР. Ин-т гидробиологии. Киев: Наукова думка, 1989. 240 с.

³⁸ Костяницын М. Н. Гидрология устьевой области Днепра и Южного Буга. М.: Гидрометеиздат, 1964. 336 с.

³⁹ Коржов С. І., Кучерява А. М. Вплив інтенсивності водообмінних процесів на окремі елементи гідрохімічного режиму водойм пониззя Дніпра. Сучасна гідроекологія: місце наукових досліджень у вирішенні актуальних проблем: збірник матеріалів IV науково-практичної конференції для молодих вчених, присвяченої 100-річчю Національної академії наук України. Київ, 2017. С. 35-37.

⁴⁰ Коржов Е. И. Влияние климатических изменений на территории Украины на термический и ледовый режимы устьевой участка Днепра. Водные ресурсы, экология и гидрологическая безопасность: сборник трудов VII международной научной конференции молодых ученых и талантливых студентов ФГБУН ИВП РАН; 11-13 декабря 2013 г. М: ИВП РАН, 2013. С. 51-54.

⁴¹ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. Наукові читання присвячені Дню науки. Вип.3: 3б. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

⁴² Barkov V. O. On the weather. Zerno – Grain. 2007. P. 118-121.

⁴³ Drizhiruk V. V. Global climate warming and global agriculture. Agroviznyk. 2008. P. 37-39.

⁴⁴ Kulbida N. I. Estimation of gross winter wheat harvest fluctuations in Ukraine under different scenarios of climate change. Grain Industry-2004. Kiev: IA «АРК-Inform», 2004. P. 25-29.

⁴⁵ Voloshchuk V. M., Boichenko S. G., Stepanenko S. M., Bortnyk S. Yu. Shyshchenko P. G. Global warming and climate of Ukraine: regional environmental and socio-economic aspects. Kyiv, 2002. 117 p.

Asia, as well as warm subtropical air masses of Mediterranean and Atlantic Ocean. The annual amount of precipitation varies in the range of 350-470 mm with a change in absolute values in the range of 140-650 mm. Daily maximum of precipitation often reaches 30-40 mm, and in some cases precipitation up to 120 mm per day were recorded. Also, the studied area is characterized by long rainless periods of 50-60 days⁴⁶. The average long-term annual precipitation amount of the lowlands is 395 mm, yet in recent decades their amount has increased and exceeded the norm by 50 mm. The largest number of days with precipitation accrues to the period from November to February (12-14 days), the smallest – to August – September (6-7 days)⁴⁷.

The thermal regime of the territory is characterized by mild winters (the average temperatures of winter months are $-1^{\circ}\dots-3^{\circ}\text{C}$) and hot summers (the average temperatures are $+22^{\circ}\dots+23^{\circ}$, the maximum is more than 40°C). Absolute values of air temperatures within the region range from -24° to $+43^{\circ}$. The average annual temperature in the last 5 years ranges from 11.4° - 11.7° and has a steady tendency to increase⁴⁸. Modern climatic conditions, which are characterized by general warming along with anthropogenic impact in the transformed water areas, are of accelerated nature. Changes in the environment affect the functioning of the ecosystem and the development of human economic activity, therefore, the analysis of the climatic conditions, and the study of the anthropogenic impact on the environment, as an impact on the development of the fishing industry, is essential^{49, 50}. In this regard, it is important to determine changes in climatic conditions over a long-term

⁴⁶ Клімат України / за ред. В. М. Ліпінського, В. А. Дячука, В. М. Бабіченко. Київ: Видавництво Раєвського, 2003. 346 с.

⁴⁷ Коржов Є. І., Гільман В. Л. Еколого-гідрологічна характеристика Кардашинського лиману. Гідрологія, гідрохімія і гідроекологія. К.: Обрії. 2015. Том 2(37). С. 100-108.

⁴⁸ Коржов Е. И. Влияние климатических изменений на территории Украины на термический и ледовый режимы устьевое участка Днепра. Водные ресурсы, экология и гидрологическая безопасность: сборник трудов VII международной научной конференции молодых ученых и талантливых студентов ФГБУН ИВП РАН; 11-13 декабря 2013 г. М: ИВП РАН, 2013. С. 51-54

⁴⁹ Дещеревская О. А., Авиллов В. К., Ба Зуй Динь и др. Геофизические процессы и биосфера, 2013. 12, № 2. С. 5.

⁵⁰ Korzhov Ye. I. Kutishchev P. S., Honcharova O. V. Influence of water balance elements change on the salinity regime of the Dnieper-Bug estuary. Innovative development of science and education. *Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference*. ISGT Publishing House. Athens, Greece, 2020. P. 225-231.

period, indicate the degree of their expression, and the impact on the water area of the Dnipro-Buh estuary ecosystem. The retrospective analysis conducted over the years clearly reflects the tendency to increase the average annual air temperature, which in 2019 was at the point of 12.2°, and in 2020 – 12,5°C. We analyzed a number of average annual air temperatures, covering 130 years (Fig. 1).

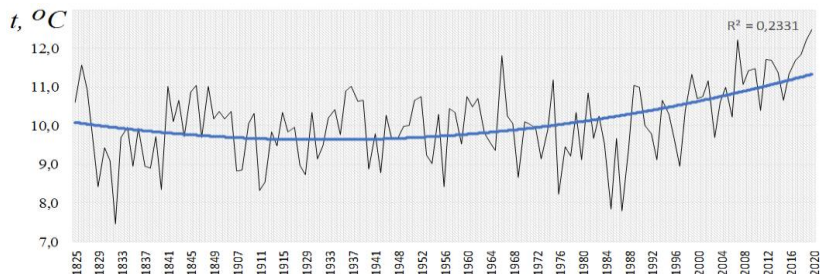


Fig. 1. The long-term dynamics of average annual air temperature (t)^{51, 52, 53}

The average annual air temperature until the 1940s did not exceed the point of 9.8°, maintaining this rate until 1980. By 2000, it had risen by only 9.9°. Yet a surge rise in average annual temperature has been observed namely in recent decades. Thus, in 2000-2010, the temperature had risen rapidly by almost 1°C, amounting to 11.0°, and as of 2020, the average annual rate increased by 1.35° to an average 11.3°.

Abnormally warm years at the beginning of the XXI century, according to this indicator, were 2007 with an annual air temperature of 12.2°, 2019 – 12.2° and 2020 – 12.5°C. The indicators above the mark of 11.0°C significantly affected the overall increase of temperature, almost over a 200-year period, making the indicator of general global warming in Kherson region by 1.45°. The statistical analysis of frequency series

⁵¹ Кліматичні дані по станціям і постам України. URL: <http://www.pogodaiklimat.ru>

⁵² Кліматичні дані по станціям України. URL: https://meteo.gov.ua/ua/33345/climate/climate_stations

⁵³ Регіональна доповідь про стан навколишнього середовища Херсонської області у 2001–2014 рр. URL: <http://www.ecology.ks.ua/index.php?module=page&id=11>

reflects the modal groups of the average annual air temperature, the most distinctive of which are temperatures in the range of 10-11° (Fig. 2).

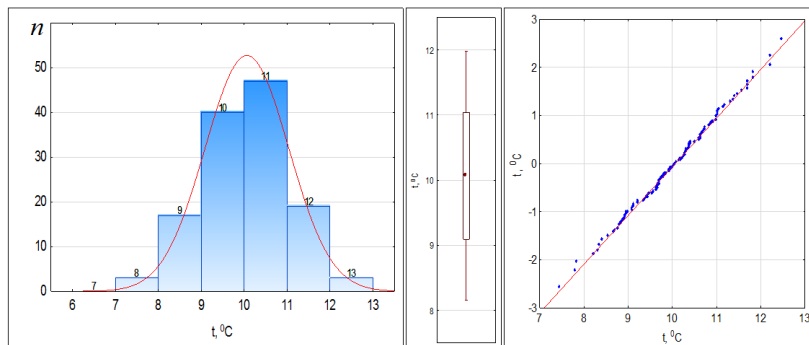


Fig. 2. Histogram of absolute frequencies and integral curve of average annual air temperatures within the Dnipro-Buh estuarine ecosystem (1825-2020). On the diagram: n – number of cases. Distribution parameters: average – 10.1; Standard error – 0.1; Standard deviation – 0.97; Minimum – 7.5; Maximum – 12.5; Variation level – 9.7.

In the Table 1, the results of the calculation of the determination coefficient (R^2) of the absolute values of air temperatures in the study region for many years period are presented. The results show an increase in average and maximum air temperatures that is closely related to the general increase in the climate.

Table 1

The value of the determination coefficient (R^2) of the absolute values of thermal indicators in Kherson region (1825-2020)

Period	Minimum air temperature (R^2)	Reliability of correlation at P = 95 99,9%,	Maximum air temperature (R^2)	Reliability of correlation at P = 99,9%,
1825-1940	0,042	0,85	0,204	0,99
1941-1980	0,065	0,86	0,171	0,86
1981-2000	0,125	0,82	0,125	0,99
2001-2020	0,013	0,87	0,181	0,99

These data show that global warming is more closely associated with an increase in the absolute values of maximum temperatures in the region than with changes of the background of the absolute minimum temperatures.

The annual precipitation amounts are characterized by significant variability and intensity during the year, while on average in Kherson region there is a slight tendency to its increase (Fig. 3).

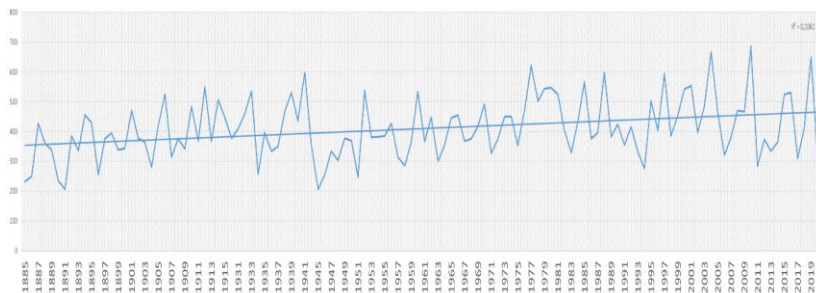


Fig. 3. The dynamics of the annual precipitation sums on the territory of the Dnipro-Buh estuarine ecosystem over a long period, mm^{54, 55, 56, 57}

The annual sum of precipitation has not increased significantly compared to previous years. The average annual indicator for the long-term studied period was 409.3 mm (1825-2020). The analysis of data by periods is more illustrative, which clearly shows a weak tendency to increase precipitation in the region. Thus, for the period 1885-1950, the average amount of precipitation was 378 mm/year, in the period 1971-1990 it has reached maximum values – 453.6 mm, and during 1990-2020

⁵⁴ Бабиченко В. Н. Климатические условия. Ресурсы поверхностных вод. 1971. № 6. Вып. 2. С. 54-77.

⁵⁵ Безсонов Є. М., Андрєєв В. І. Забезпечення екологічної безпеки Південного Бугу в контексті сталого розвитку м. Миколаїв. Наукові праці: науково-методичний журнал. Вып. 276. Т. 288. Екологія. Миколаїв: Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2016. 128 с.

⁵⁶ Гребінь В. В. Сучасні зміни окремих характеристик дощових паводків на річках України. Гідрологія, гідрохімія, гідроекологія. Наук. збірник. Відп. редактор В. К. Хільчевський. К.: Обрії, 2010. Т.2. С. 74–86.

⁵⁷ Кліматичні дані по станціям України. URL: https://meteo.gov.ua/ua/33345/climate/climate_stations

it was 441.8 mm. The statistical analysis of frequency series revealed fluctuations in precipitation from 206 to 685 mm with an average value for many years at the level of 409.3 mm (Fig. 4).

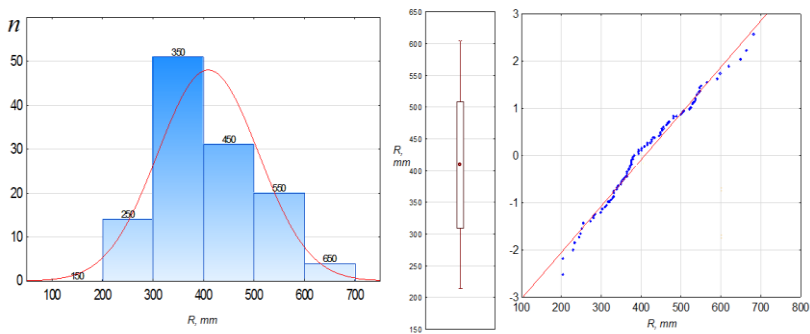


Fig. 4. Histogram of absolute frequencies and integral curve of annual precipitation sums (R) within the Dnipro-Buh estuarine ecosystem (1885-2020). On the diagram: n – number of cases. Distribution parameters: average – 409.3; Standard error – 9.1; Standard deviation – 88.4; Minimum – 206; Maximum – 685; Variation level – 24.3

Thus, according to the long-term data, the highest amount of precipitation accrues on July, the lowest – in February-March. A distinctive feature is the almost directly proportional increase in maximum fluctuations and peak precipitation points during the year from 92.0 to 166.0 mm, except for October and November (96-134 mm). The water content of the Dnipro, as noted earlier, is one of the main water balance characteristics of fresh water run-off of the Dnipro-Buh estuary

ecosystem, which is confirmed by a number of our works^{58, 59, 60, 61, 62, 63}. Studies of the modern period show a tendency to reduce the run-off of the Dnipro, which is directly related to the transition of the river to the low-water phase of the water content in the centuries-long cycle, which began in the 40s of the last century, as well as the climatic changes on the territory of Ukraine, which took place in the early 80s of the XIX century and continue to this day^{64, 65}. The dynamics of the long-term run-off of the Dnipro at its mouth area is presented in Fig. 5.

⁵⁸ Коржов Є. І. Антропогенний вплив на екосистему пониззя Дніпра та можливі шляхи його послаблення. Наукові праці Українського науково-дослідного гідрометеорологічного інституту. Вип. 267. К.: Ніка-Центр, 2015. С. 102-108.

⁵⁹ Коржов Є. І., Гончарова О. В. Формування режиму солоності вод Дніпровсько-Бузької гирлової області під впливом кліматичних змін у сучасний період. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions: Collective monograph*. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 315-330.

⁶⁰ Коржов Є. І., Кутіщев П. С., Гончарова О. В., Дяченко В. В. Оцінка можливих негативних екологічних наслідків скорочення об'ємів надходження прісних вод до Дніпровсько-Бузького лиману. Водні екосистеми та збереження їх біорізноманіття: Збірник наукових праць. Житомир: ПНУ, 2020. С. 13-15.

⁶¹ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. *Наукові читання присвячені Дню науки*. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

⁶² Korzhov Ye. Analysis of possible negative environmental and socio-economic consequences of freshwater drain reduction to the Dnieper-Bug mouth region. Perspectives of world science and education. *Abstracts of the 8th International scientific and practical conference*. CPN Publishing Group. Osaka, Japan, 2020. P. 84-90.

⁶³ Korzhov Ye. I. Kutishchev P. S., Honcharova O. V. Influence of water balance elements change on the salinity regime of the Dnieper-Bug estuary. Innovative development of science and education. *Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference*. ISGT Publishing House. Athens, Greece, 2020. P. 225-231.

⁶⁴ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. Наукові читання присвячені Дню науки. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

⁶⁵ Korzhov Ye. I. Kutishchev P. S., Honcharova O. V. Influence of water balance elements change on the salinity regime of the Dnieper-Bug estuary. Innovative development of science and education. *Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference*. ISGT Publishing House. Athens, Greece, 2020. P. 225-231.

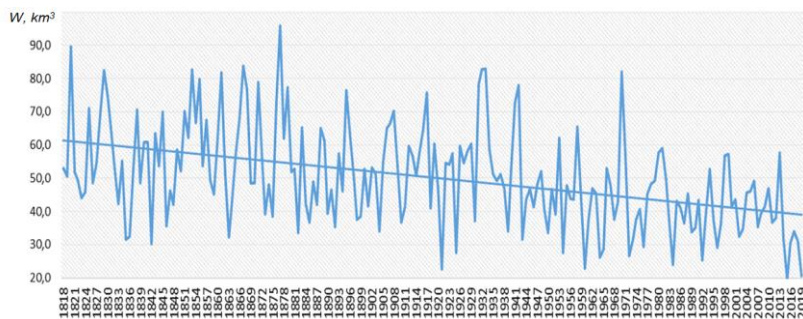


Fig. 5. The long-term distribution of annual flow volume (W, km^3) at the mouth of the Dnipro^{66, 67}

The high-water and low-water phases with different durations change sequentially there. The trend line is expressed by the equation:

$$W = -0.1014 T + 245.12$$

and points to a gradual reduction of the Dnipro run-off over the years (T) on its mouth area^{68, 69}.

According to histogram of the absolute frequencies constructed by us for a long period (Fig. 6), the highest frequency of occurrence is in the volume of the run-off in the diapason of 40-50 and 50-60 $km^3/year$.

It should be noted that due to the presence of different periods of regulation of the Dnipro run-off by the cascade of HPPs, the only features that will be considered for certain periods related to hydraulic engineering are characteristic for assessing the dynamics of this indicator. Local researchers distinguish three such periods⁷⁰:

⁶⁶ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. *Наукові читання присвячені Дню науки*. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

⁶⁷ Швець Г. И. Многогодовая изменчивость стока Днепра. М.: Гидрометеиздат, 1979 г. 84 с.

⁶⁸ Гребінь В. В. Сучасні зміни окремих характеристик дощових паводків на річках України. Гідрологія, гідрохімія, гідроекологія. *Наук. збірник*. Відп. редактор В. К. Хільчевський. К.: Обрії, 2010. Т.2. С. 74–86.

⁶⁹ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. *Наукові читання присвячені Дню науки*. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

⁷⁰ Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. *Наукові читання присвячені Дню науки*. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

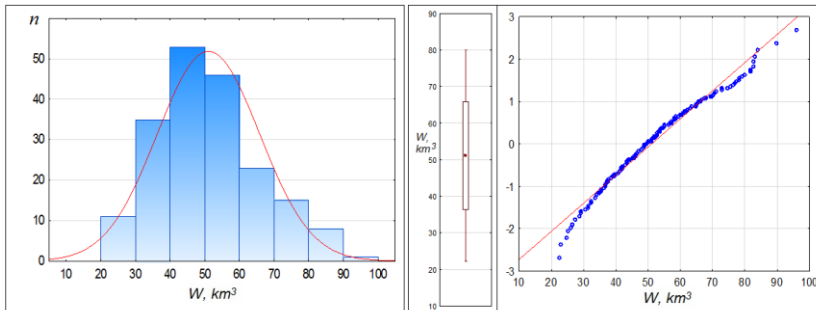


Fig. 6. Histogram of absolute frequencies and integral curve of annual volumes of the Dnipro run-off (1818-2020). On the diagram: n – number of cases. Distribution parameters: average – 51.1; Standard error – 1.1; Standard deviation – 14.7; Minimum – 22.6; Maximum – 95.9; Variation level – 28.9

I) The period before regulation (1818-1946);

II) The period of the run-off formation (the formation of a cascade of reservoirs) – 1947-1976:

III) The period of the run-off stabilization – from 1977 to the present.

The average long-term value of the Dnipro run-off in the period before the regulation was $55.2 \text{ km}^3/\text{year}$, in the period of the run-off formation – $42.9 \text{ km}^3/\text{year}$, and in the period of the run-off stabilization – $39.0 \text{ km}^3/\text{year}$ ⁷¹. During the first period, the change in the run-off volume averaged 2-3 % of the long-term norm ($1.0\text{-}1.5 \text{ km}^3$). During the period of the run-off formation, its average value as for 2020 decreased by 16.2 km^3 ⁷².

Based on the existing dynamics of changes in the main abiotic factors which determine the conditions of existence of the ichthyofauna of the Dnipro-Buh estuarine ecosystem, its statistical parameters and characteristics, by mathematical modeling, using the Fourier series, we made a forecast for the period of 2020-2030 on the indicators of annual

⁷¹ Коржов Є. І., Гончарова О. В. Формування режиму солоності вод Дніпровсько-Бузької гирлової області під впливом кліматичних змін у сучасний період. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions: Collective monograph*. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 315-330.

⁷² Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. *Наукові читання присвячені Дню науки*. Вип.3: 36. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

volume of the Dnipro run-off, air temperature and annual precipitation sums (Figures 7, 8 and 9, respectively).

According to the obtained forecast data, the Dnipro run-off has a stable tendency to decrease. As a result of the analysis of time series of the Dnipro run-off volumes at its estuary area, the water content of the river is expected to decrease to the values of 28-35 km³ per year. Forecasted values of the average annual air temperature tend to increase in the coming years from the average 11.8° in 2021 to 13.1° in 2030. However, it should be noted that such increase will be justified by a constant dynamics of global warming in the region. With cyclical climate change, the proposed dynamics can be leveled.

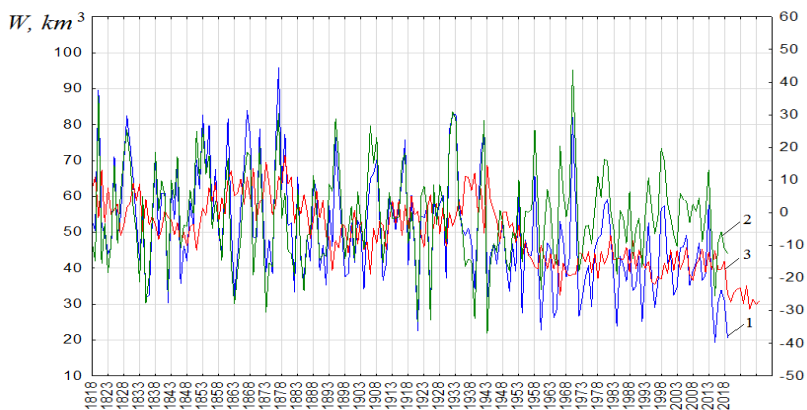


Fig. 7. The results of mathematical modeling of the dynamics of the volume of the Dnipro run-off in its estuary in 2020-2030. On the chart: 1 – actual indicators; 2 – variation (fact-forecast); 3 – forecast

The dynamics of annual precipitation sums, as opposed to the directly proportional trend to decrease in the river run-off and an increase in air temperature over the current decade, has not shown a tendency to increase or decrease. The values of precipitation sums, according to the forecast till 2030, are expected to fluctuate between 425 and 479 mm/year, without having a unidirectional tendency.

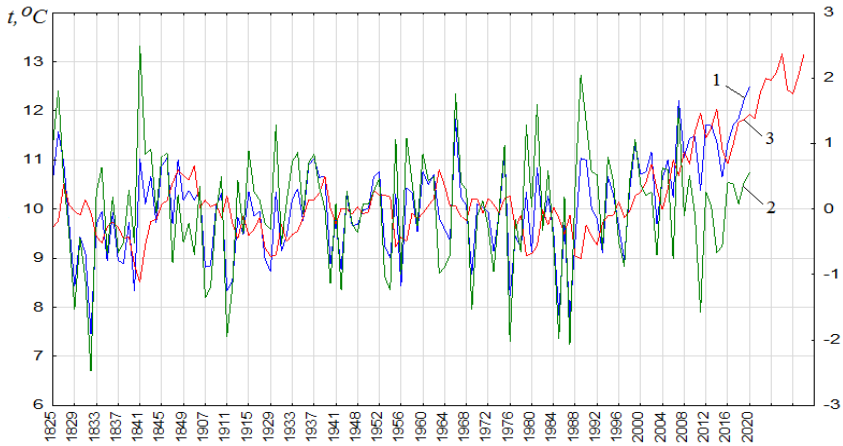


Fig. 8. The results of mathematical modeling of air temperature within the Dnipro-Buh estuarine ecosystem in 2020-2030. On the chart: 1 – actual indicators; 2 – variation (fact-forecast); 3 – forecast

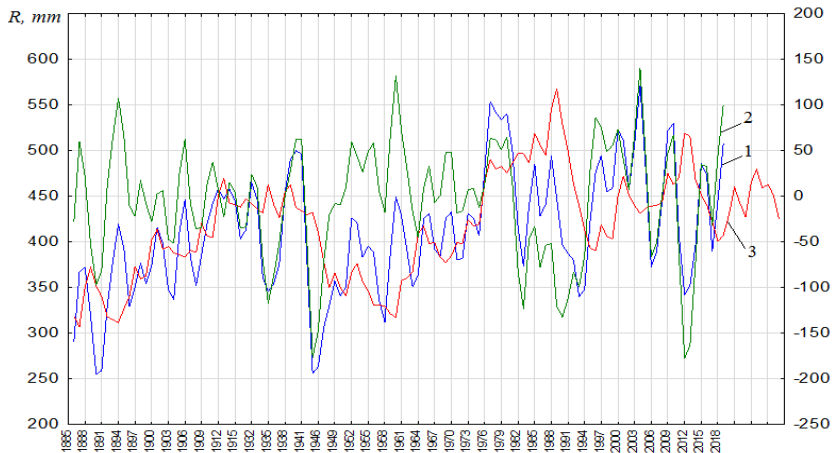


Fig. 9. The results of mathematical modeling of annual precipitation sums within the Dnipro-Buh estuarine ecosystem in 2020-2030. On the chart: 1 – actual indicators; 2 – variation (fact-forecast); 3 – forecast

CONCLUSIONS

The general warming of the climate by air temperature in Kherson region for 200-year period has increased by 1.45° . The coefficients of determination (R^2) of the climatic parameters at the level of 0.87-0.99 indicate an increase in the average maximum air temperature in close connection with the general increase in temperature. The annual precipitation sum has not increased significantly compared to previous years; the average annual indicator for the long-term period was 409.3 mm (1825-2020). There is a tendency to reduce in the freshwater run-off in the centuries-long cycle, which characterizes these changes with the transition to the centuries-long low-water phase of the Dnipro and the climate change in the territory of Ukraine.

According to the obtained forecast data, the Dnipro run-off has a stable tendency to decrease. By 2030, the water content of the river is expected to decrease to the points of 28-35 km³/year. The forecast of average annual air temperature values, under the condition that the trend of global warming in the region with the same intensity as at the beginning of the XXI century would maintain, showed an increase in its value to the level of 13.1° by 2030. The values of precipitation sums are expected to fluctuate between 425 and 479 mm/year by 2030, without having a unidirectional tendency.

SUMMARY

The general warming of the climate in Kherson region was defined at the point of 1.45°C . The annual amount of precipitation for the long-term period was at the level of 409.3 mm (1825-2020). A tendency to reduce the river run-off in the centuries-long cycle, which characterizes these changes with the transition to the low-water phase of the Dnipro, was defined. The average diapason of the river run-off ranged from 40 to 60 km³/year in the main modal groups. The modeling of the forecast by time series of the run-off volumes of the lower Dnipro has a steady tendency to reduce the river run-off to values of 28-35 km³/year. The forecast air temperatures tend to increase during the coming years from an average annual 11.8°C in 2021 to 13.1°C in 2030, yet such an increase will be justified by the constant dynamics of temperatures. In cyclical climate change, the proposed dynamics can be leveled for all predicted values. The annual precipitation amounts do not tend to increase or decrease. The level of precipitation volume, at the forecast by 2030, will fluctuate between 425-479 mm without having a unidirectional character.

Bibliography

1. Абакумов В. А. Руководство по методам гидробиологического анализа поверхностных вод и донных отложений. Л.: Гидрометеиздат, 1983. 240 с.
2. Безсонов Є. М., Андрєєв В. І. Забезпечення екологічної безпеки Південного Бугу в контексті сталого розвитку м. Миколаїв. *Наукові праці*: науково-методичний журнал. Вип. 276. Т. 288. Екологія. Миколаїв: Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2016. 128 с.
3. Білик Г. В., Коржов Є. І. Огляд основних аспектів впливу кліматичних змін на сучасний стан іхтіофауни Дніпровсько-Бузької гирлової області. *Наукові читання*, присвячені Дню науки. Екологічні дослідження Дніпровсько-Бузького регіону. Вип. 12. Збірник наукових праць. Херсон, 2019. С. 3-10.
4. Гейна К. М., Кутіщев П. С., Шерман І. М. Екологічна трансформація Дніпровсько-Бузької гирлової системи та перспективи рибогосподарської експлуатації: монографія. Херсон: Грінь Д. С., 2015. 300 с.
5. Гребінь В. В. Сучасні зміни окремих характеристик дощових паводків на річках України. Гідрологія, гідрохімія, гідроекологія. *Наук. збірник. Відп. редактор В. К. Хільчевський*. К.: Обрії, 2010. Т.2. С. 74-86.
6. Дещеревская О. А., Авилов В. К., Ба Зуй Динь и др. Геофизические процессы и биосфера, 2013. 12, № 2. С. 5.
7. Днепровско-Бугская эстуарная экосистема. Жукинский В. Н., Журавлева Л. А., Иванов А. И. и др.; Отв. ред. Зайцев Ю. П.; АН УССР. Ин-т гидробиологии. Киев: Наукова думка, 1989. 240 с.
8. Клімат України / за ред. В. М. Ліпінського, В. А. Дячука, В. М. Бабіченко. Київ.: Видавництво Раєвського, 2003. 346 с.
9. Коржов Є. І. Антропогенний вплив на екосистему пониззя Дніпра та можливі шляхи його послаблення. *Наукові праці Українського науково-дослідного гідрометеорологічного інституту*. Вип. 267. К.: Ніка-Центр, 2015. С. 102-108.
10. Коржов Є. І., Гільман В. Л. Еколого-гідрологічна характеристика Кардашинського лиману. Гідрологія, гідрохімія і гідроекологія. К.: Обрії. 2015. Том 2(37). С. 100-108.
11. Коржов Є. І., Гончарова О. В. Формування режиму солоності вод Дніпровсько-Бузької гирлової області під впливом кліматичних змін у сучасний період. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions: Collective monograph*. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 315-330.

12. Коржов Є. І., Жежеря В. А., Дубняк С. С. До питання змін кисневого режиму водних мас руслової мережі пониззя Дніпра під час згінно-нагінних явищ. *Наукові читання, присвячені Дню науки*. Екологічні дослідження Дніпровсько-Бузького регіону. Вип. 11. Збірник наукових праць. Херсон, 2018. С. 7-12.

13. Коржов Є. І., Кутіщев П. С., Гончарова О. В., Дяченко В. В. Оцінка можливих негативних екологічних наслідків скорочення об'ємів надходження прісних вод до Дніпровсько-Бузького лиману. Водні екосистеми та збереження їх біорізноманіття: Збірник наукових праць. Житомир: ПНУ, 2020. С. 13-15.

14. Коржов Є. І., Кучерява А. М. Вплив інтенсивності водообмінних процесів на окремі елементи гідрохімічного режиму водойм пониззя Дніпра. Сучасна гідроекологія: місце наукових досліджень у вирішенні актуальних проблем: збірник матеріалів IV науково-практичної конференції для молодих вчених, присвяченої 100-річчю Національної академії наук України. Київ, 2017. С. 35-37.

15. Коржов Е. И. Влияние климатических изменений на территории Украины на термический и ледовый режимы устьевых участков Днепра. Водные ресурсы, экология и гидрологическая безопасность: сборник трудов VII международной научной конференции молодых ученых и талантливых студентов ФГБУН ИВПРАН; 11-13 декабря 2013 г. 2013. С. 51-54.

16. Коржов Е. И. Некоторые экологически значимые аспекты водного режима Нижнего Днепра. *Наукові читання присвячені Дню науки*. Вип.3: Зб. наук. пр. Херсон, Вид-во: ПП Вишемирський В.С., 2010. С. 4-9.

17. Кутіщев П. С., Вітюков Ю. Є. Особливості розвитку *Sergoargis rengei* в Дніпровсько-Бузькому лимані і зв'язок з промисловим рибальством. *Таврійський науковий вісник*. Херсон: Айлант. 2007. Вип.54. С. 164-170.

18. Кутіщев П. С. Нові види безхребетних вселенців Дніпровсько-Бузької естуарної системи. *Науково-практична конференція*, 13-14 березня 2018 р. Кліматичні зміни та сільське господарство. Київ: 2018. С. 329-333.

19. Костяницын М. Н. Гидрология устьевой области Днепра и Южного Буга. М.: Гидрометеиздат, 1964. 336с.

20. Методи гідроекологічних досліджень поверхневих вод / за ред. В. Д. Романенка. К.: ЛОГОС, 2006. 408 с.

21. Коржов Є. І. Науково-практичні рекомендації щодо покращення стану водних екосистем гирлової ділянки Дніпра шляхом регулювання їх зовнішнього водообміну. Херсон, 2018. 52 с.

22. Регіональна доповідь про стан навколишнього середовища Херсонської області у 2001–2014 рр. URL: <http://www.ecology.ks.ua/index.php?module=page&id=11>

23. Руководство по расчету элементов гидрологического режима в прибрежной зоне морей и в устьях рек при инженерных изысканиях. М.: Гидрометеиздат, 1973. 536 с.

24. Сучасний екологічний стан і біорізноманіття Дніпровсько-Бузької естуарної системи у зв'язку з промисловою іхтіофауною. *Наукова монографія*. Щербак В. І., Шерман І. М., Кутіщев П. С., Морозова А. О., Семенюк Н. Є., Луценко Д. А. Херсон: ФОП Вишемирський В. С., 2020. 200 с.

25. Тімченко В. М., Карпова Г. О., Гуляєва О. О., Коржов Є. І. та ін. Прогноз впливу можливої реконструкції Каховської ГЕС на екосистему пониззя Дніпра та Каховського водосховища. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту., Сер. Біол.*, № 3-4 (64), 2015. С. 665-668.

26. Швец Г. И. Многовековая изменчивость стока Днепра. М.: Гидрометеиздат, 1979 г. 84 с.

27. Шерман І. М., Гейна К. М., Козій М. С., Кутіщев П. С., Воліченко Ю. М. Рибництво та рибальство трансформованих річкових систем півдня України. *Наукова монографія*. Херсон: Грінь Д. С., 2017. 345 с.

28. Шерман І. М., Кутіщев П. С., Гейна К. М. Біологічні основи рибогосподарської експлуатації оселедцевих (*Clupeidae*) Дніпровсько-Бузької гирлової системи. *Наукова монографія*. Херсон: Грінь Д. С., 2016. 208 с.

29. Шерман І. М., Кутіщев П. С. Екологія живлення та харчові взаємовідносини промислових корошових Дніпровського лиману. *Наукова монографія*. Херсон: Грінь Д. С., 2013. 247 с.

30. Barkov V. O. On the weather. *Zerno – Grain*. 2007. 118-121.

31. Drizhiruk V. V. Global climate warming and global agriculture. *Agrovisnyk*. 2008. P. 37-39.

32. Korzhov Ye. Analysis of possible negative environmental and socio-economic consequences of freshwater drain reduction to the Dnieper-Bug mouth region. *Perspectives of world science and education. Abstracts of the 8th International scientific and practical conference*. CPN Publishing Group. Osaka, Japan, 2020. P. 84-90.

33. Averchev O.V., Bidnyna I.O., Bondar O.I., Boyarkina L.V. etc. Ecohydrological investigation of plain river section in the area of small hydroelectric power station influence. *Collective monograph: Current state, challenges and prospects for research in natural sciences*. Lviv-Toruń: Liha-Pres, 2019. P. 135-154.

34. Korzhov Ye. I., Kucheriava A. M. Peculiarities of External Water Exchange Impact on Hydrochemical Regime of the Floodland Water Bodies of the Lower Dnieper Section. *Hydrobiological Journal*. Begell House (United States). Vol. 54, Issue 6, 2018. P. 104-113.

35. Korzhov Ye. I. Kutishchev P. S., Honcharova O. V. Influence of water balance elements change on the salinity regime of the Dnieper-Bug estuary. Innovative development of science and education. *Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference*. ISGT Publishing House. Athens, Greece, 2020. P. 225-231.

36. Kulbida N. I. Estimation of gross winter wheat harvest fluctuations in Ukraine under different scenarios of climate change. Grain Industry-2004. Kiev: IA «APK-Inform», 2004. P. 25-29.

37. Naumova L. P. On the dates of stable transition of meteorological variables through some levels. Letters of the Main Geophysical Observatory named after A.I. Voeykov. 1986. P. 49-53.

38. Snizhko S. I., Skrynnik O. A., Shcherban I. M. Features of duration of growing season and the period of active vegetation on the territory of Ukraine (trends and changes due to global warming). *Ukrainskyi Hidrometeorologichnyi Zhurnal*. Ukrainian Hidrometeorological Journal. 2007. 119-128.

39. Shevchenko I. V., Korzhov Ye. I., Kutishchev P. S., Honcharova O. V., Shevchenko V. Yu. Effect of Abiotic Factors upon Morphological Variability of *Fleuria lacustris* Larvae (*Diptera, Chironomidae*). *Hydrobiological Journal*. Begell House (United States). Vol. 56, Issue 5, 2020. P. 15-22.

40. Timchenko V. M., Korzhov Y. I., Guliyeva O. A., Batog S. V. Dynamics of Environmentally Significant Elements of Hydrological Regime of the Lower Dnieper Section. *Hydrobiological Journal*. Begell House (United States). Vol. 51, Issue 6, 2015. P. 75-83.

41. Voloshchuk V. M., Boichenko S. G., Stepanenko S. M., Bortnyk S. Yu. Shyshszenko P. G. Global warming and climate of Ukraine: regional environmental and socio-economic aspects. Kyiv, 2002. 117 p.

Information about the authors:

Kutishchev Pavlo Serhiiovich,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Acting Head of the Department of Water Biological Resources
and Aquaculture

Kherson State Agrarian and Economic University
23, Sritenska str., Kherson, 73006, Ukraine

Korzhov Yevgen Ivanovich,

Candidate of Geographic Sciences,
Senior Lecturer at the Department of Water Biological Resources
and Aquaculture

Kherson State Agrarian and Economic University
23, Sritenska str., Kherson, 73006, Ukraine

Honcharova Olena Viktorivna,

Candidate of Agricultural Sciences,
Associate Professor at the Department
of Water Biological Resources and Aquaculture

Kherson State Agrarian and Economic University
23, Sritenska str., Kherson, 73006, Ukraine

**COMPLEX TECHNOLOGIES FOR THE SIMULTANEOUS
CULTIVATION OF PLANT PRODUCTS
AND AQUACULTURE PRODUCTS**

Lavrenko S. O., Kutishchev P. S., Lavrenko N. M.

INTRODUCTION

The modern provision of food security in Ukraine depends on many factors related to the economic structure of the country, the development of agriculture, and the level of natural resources, against the background of instability in which the technology of food production in artificially controlled conditions is becoming increasingly important. Aquaponics – refers to complex technologies for the simultaneous cultivation of plant products and aquaculture products, but due to the systematized process and modern automation of production, it has the status of ecological and economic sustainable development due to obtaining the maximum amount of products from a unit of area and volume, reducing CO₂ emissions, obtaining ecological production, the transformation of waste products as fertilizers for growing organic products.

Currently, the largest sources of emissions in agriculture are carbon dioxide, which is more than 5.3 billion tons in the world, for intestinal fermentation of animals – 40%, manure that remains on pastures – 16%, synthetic mineral fertilizers – 13%, raw rice – 10%, storage and use of manure – 7%. That is, almost two-thirds of the total emissions are for animal fermentation, fertilizers (decomposition of organic and mineral substances), and soil cultivation. Therefore, the creation of innovative systems capable of reducing the accumulation of carbon dioxide is the prerogative of the development of all components of agriculture. The unique combination of crop production and aquaculture is an innovative direction of development in Ukraine.

The construction of innovative aquaponics modular blocks for the simultaneous cultivation of valuable species of fish and plant products allows reducing emissions of nitrous oxide and methane from agricultural processes, adapts technological processes in unsuitable and poorly suitable territories, and enables instant response to climate changes, increases the level of use of renewable energy sources and minimal use of fossil fuels

for technological processes, transformed them to power from solar batteries. The use of aquaponics farms will reduce water requirements for fish farming from 250,000 to 1.5 m³/year, nitrogen release from 38,000 to 250 kg/year, energy requirements from 2,400 kW to 300 kW, and carbon dioxide emissions to less than 5 mg/l.

1. The problem's prerequisites emergence and the problem's formulation

In our century of new technologies and scientific achievements, people began to build new types of factories, and residential buildings, carry out large-scale urbanization and reduce the area of fields and forests. Because of this, large-scale environmental problems have arisen: the reduction of the area of fields causes a decrease in the yield of ecologically clean products, automobile and industrial gases affect plants and oil spills destroy entire fish populations. With the emergence of such problems, scientists began to think about how to rationally use every square meter of uncontaminated soil.

Currently, the largest sources of emissions in agriculture are carbon dioxide, which is more than 5.3 billion tons in the world, for intestinal fermentation of animals – 40%, manure that remains on pastures – 16%, synthetic mineral fertilizers – 13%, raw rice – 10%, storage and use of manure – 7%. That is, almost two-thirds of the total emissions are for animal fermentation, fertilizers (decomposition of organic and mineral substances), and soil cultivation. Therefore, the creation of innovative systems capable of reducing the accumulation of carbon dioxide is the prerogative of the development of all components of agriculture. Thanks to scientists, hydroponic, aeroponic and aquaponic systems began to appear, in which plants are grown in a soilless environment and organic, natural means of nutrition, fertilizer and pest and disease control are used.

The unique combination of crop production and aquaculture is an innovative direction of development in Ukraine. Aquaponics is a high-tech method of farming that combines aquaculture – raising aquatic animals and hydroponics – growing plants without soil. Aquaponics is an artificial ecosystem in which three types of living organisms are key: fish, plants and bacteria. This is the only artificial system for the simultaneous cultivation of fish and plants, which minimizes energy costs, increasing the effect of waste-free, ecologically clean production.

World practice proves the prospects of using this technology, which achieves the maximum growth rate of plants and fish with minimal energy and feed costs. The main advantage is the independence of production

from the conditions of the external environment, and the possibility of an automated, controlled mode of growing conditions for almost any type of hydrobionts and agricultural plants^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}.

Among the cultivated aquaculture facilities in closed water supply facilities, economically feasible, valuable species of fish, among which the Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) has recently begun to be used for its high growth rate, undemanding to the hydrochemical regime, feed quality, high resistance to stress and high dietary properties. Leaf lettuce is the

¹ Завьялов А.П., Лавровский В.В., Мустаев С.Б. Способ и устройство для изучения суточных ритмов питания рыб. *Вопросы ихтиологии*, 2000, Т. 40, № 1. С. 124-127.

² Завьялов А.П., Лавровский В.В. Влияние типа кормления на морфофизиологические показатели тилляпии, выращенной в установке с замкнутым циклом водоснабжения. *Материалы докладов 2-го международного симпозиума «Ресурсосберегающие технологии в аквакультуре»*. Краснодар, 1999. С. 123.

³ Завьялов А.П., Лавровский В.В. Экологически чистые рыбоводные системы с замкнутым водоснабжением. *Тезисы докладов международной научно-практической конференции «Эколого-генетические проблемы животноводства и экологически безопасные технологии производства продуктов питания»*. Дубровицы, 1998. С. 102-103.

⁴ Завьялов А.П., Лавровский В.В. Эффективность различных способов кормления при выращивании тилляпии в установке с замкнутым циклом водоснабжения. *Известия ТСХА*, 1999, Вып. 4. С. 167-173.

⁵ Rakocy J.E., Masser M.P., Losordo T.M. Recirculating aquaculture tank production systems: Aquaponics – integrating fish and plant culture. *Oklahoma Cooperative Extension Service*. Publication Southern Regional Aquaculture Center, SRAC 454, 2006. P. 1-16.

⁶ Job S.V. The respiratory metabolism of *Tilapia mossambica* (Teleostei). The effect of size, temperature and salinity. *Marine Biology*, 1969, 3. P. 226-226. DOI:10.1007/bf00360954

⁷ Tomita-Yokotani K., Anilir S., Katayama N., Hashimoto H., Yamashita M. Space agriculture for habitation on mars and sustainable civilization on earth. *4th International Conference on Recent Advances in Space Technologies*, 2009. P. 68-69. DOI:10.1109/RAST.2009.5158276

⁸ Lennard W.A., Leonard B.V. A Comparison of Three Different Hydroponic Sub-systems (gravel bed, floating and nutrient film technique) in an Aquaponic Test System. *Aquaculture International*, 2006, Vol. 14 (6). P. 539-550. DOI:10.1007/s10499-006-9053-2

⁹ Yang Yi. A bioenergetics growth model for Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) based on limiting nutrients and fish standing crop in fertilized ponds. *Aquacultural Engineering*, Vol. 18 (3), 1998. P. 157-173. [https://doi.org/10.1016/S0144-8609\(98\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S0144-8609(98)00028-4)

most valuable vegetable crop with great demand for unpretentiousness to growing conditions.

The development of technology for the operation and productivity of aquaponic modular units with the simultaneous maintenance of valuable species of fish and the cultivation of plant products, which allows reducing of emissions of nitrous oxide and methane from agricultural processes, adapts technological processes in unsuitable and poorly suitable territories, enables instant response to climate changes, increases the level use of renewable energy sources. The results of the work will make it possible to simultaneously grow and obtain products of valuable species of fish and plant products, reduce emissions of nitrous oxide and methane from agricultural processes, adapt technological processes in unsuitable and poorly suitable territories, increase the level of use of renewable energy sources and minimize the use of fossil fuels for technological processes.

Aquaponics is a high-tech method of farming that combines aquaculture – raising aquatic animals and hydroponics – growing plants without soil. Aquaponics is an artificial ecosystem in which three types of living organisms are key: aquatic animals, plants and bacteria. This is the only artificial system for the simultaneous cultivation of fish and plants, which minimizes energy costs, increasing the effect of waste-free, ecologically clean production.

The term "aquaponics" appeared not so long ago, but people have learned to use the obvious advantages of growing plants and fish together since ancient times. For more than two millennia, there has been a practice of growing fish in rice paddies in Southeast Asia. This polyculture (cultivation of different species in one natural area, for example in a pond) farming system existed in many countries of the Far East. Such species of fish as lake pike, pike (*Misgurnus anguillicaudatus*), Asian swamp eel (*Monopterus albus*), carp (*Cyprinus carpio*), golden crucian carp (*Carassius carassius*) and viviparidae (*Viviparidae*) were grown on floodplains¹⁰.

The Aztecs cultivated islands – chinampas – in a system called the first form of aquaponics for agricultural use, where plants were grown on anchored, sometimes floating islands in the shallows of a lake, and spent materials were drawn from chinampa, the surrounding towns were used to irrigate the plants by hand.

¹⁰ Boutwell J. (15 Desember 2007). "Aquaponik Aztec dirubah". Daftar Lembah Napa. Diarsipkan dari aslinya pada tanggal 20 Desember 2013.

The development of aquaculture and, in particular, hydroponics in the 20th century led to the scientific understanding of aquaponics. The essence of the method is the use of aquatic animal waste as a nutrient medium for plants. During this process, plants consume the waste products of aquatic animals, purifying water and enriching it with oxygen. In the process of growing, aquatic animals emit toxic waste products: nitrogen, potassium, phosphorus compounds, and carbon dioxide. The accumulation of these substances in water is the main problem of aquaculture in closed water supply installations, which is accompanied by significant capital investments in mechanical filtration, biological filtration, sterilization, enrichment of water with oxygen and waste disposal. These substances can be used for the cultivation of environmentally friendly agricultural products, because, unlike mineral fertilizers, they do not negatively affect the environment by the secondary factors of pollution with the final amount of pesticides, nitrates, and salts of heavy metals. Plants grown in this way acquire the status of ecologically clean organic agricultural products, which belong to the category of high-quality food, the demand for which is growing daily in the world. Agricultural products grown on organic fertilizers created by aquatic animals in the process of growing them will meet all the necessary standards, and can receive a special certificate and the right to use ecological manuring. The combination of these two methods makes it possible to simultaneously grow aquatic animals and ecologically clean organic agricultural products, reducing capital costs for special water filtration and the use of precious feeds, making such production highly efficient, safe and practically waste-free.

Floating aquaponics systems on multi-cultural fish ponds were installed in recent years in China when growing large amounts of rice, wheat, canna and other crops, these structures exceeded 2.5 acres (10,000 m²) in the area^{11, 12, 13}. The developed scheme of aquaponics at the University of the Virgin Islands (UVI) allows you to get 5 tons of tilapia per year.

¹¹ Bocek A. Introduction to Fish Culture in Rice Paddies. *Water Harvesting and Aquaculture for Rural Development*. International Center for Aquaculture and Aquatic Environments. Diarsipkan dari asli on March 17, 2010.

¹² Carassius carassius. *Organisasi Pangan dan Pertanian Perserikatan Bangsa-Bangsa*. Departemen Perikanan dan Budidaya. Diarsipkan dari aslinya pada tanggal 1 Januari 2013.

¹³ Твардовська І. Промислова аквапоніка прийшла в Україну. Пропозиція – Головний журнал з питань агробізнесу. <https://propozitsiya.com/ua/promyshlennaya-akvaponika-prishla-v-ukrainu>

The elementary structure of this system is presented in the form of a tank in which fish are grown and containers in which agricultural crops are planted. In the process of intensive fish farming, they are constantly fed, and feed residues together with waste products, which are nutrients for plants, are supplied to them through the pipeline system with the help of a recirculation system. Entering the plants that absorb these substances, the water is purified and the plants have growth activity.

Fish waste products contain nutrients for plants, but are toxic to the fish themselves. Plants absorb these substances, which provides them with the necessary nutrition, and thereby cleans the water for fish (at the same time, plants and fish grow more actively). The purified water is returned to the fish then the cycle repeats. In this case, expanded clay or gravel is used as soil for plants. Since plants and expanded clay play the role of a mechanical and biological filters, the need to use expensive artificial water filtration is eliminated. Adding water is necessary only for plant uptake, evaporation into the air, or biomass removal from the system.

Fish waste is a natural fertilizer for vegetables or flowers. The yield is significantly increased and fruit ripening is accelerated. In tomatoes grown in aquaponics, the content of nitrates is usually five to ten times less than in the best ground tomatoes, and the taste and aroma are in no way inferior. This method is used abroad on an industrial scale^{14, 15}.

Currently, the largest sources of emissions in agriculture are carbon dioxide, which is more than 5.3 billion tons. in the world, for intestinal fermentation of animals – 40%, manure that remains on pastures – 16%, synthetic mineral fertilizers – 13%, raw rice – 10%, storage and use of manure – 7%. That is, almost two-thirds of the total emissions are for fermentation of animals, fertilizers (decomposition of organic and mineral substances) and soil cultivation^{16, 17}.

¹⁴ Aquaponic Systems. Nelson and Pade, Inc.®'s Clear Flow Aquaponic Systems®. <https://aquaponics.com/aquaponic-systems/>

¹⁵ Тилапія мозамбікська: http://https://uk.upwiki.one/wiki/Mozambique_tilapia

¹⁶ УкрАгроКонсалт: <http://www.ukragroconsult.com/data/news/perspektivy-selskogo-hozyaystva-vertikalnye-fermy-fermery-roboty-akvaponika?searchterm=%D0%B0%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BF%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0>

¹⁷ Amadori M. Fish, Lettuce and Food Waste Put New Spin on Aquaponics. *SUNY College of Environmental Science and Forestry* (July 5, 2011). <https://www.newswise.com/articles/fish-lettuce-and-food-waste-put-new-spin-on-aquaponics>

The use of aquaponics farms allows reducing water requirements for fish farming from 250,000 to 1.5 m³/year, nitrogen release from 38,000 to 250 kg/year, energy requirements from 2,400 kW to 300 kW, carbon dioxide emissions to less than 5 mg/dm³. This technology is almost the only one that combines the fields of fish farming and plant breeding with the simultaneous saving of material and natural resources, as well as rational nature use and ecology. The development of this technology will make it possible to grow fish and plant products in any region in a closed cycle. The installation of aquaponics systems does not require the selection of fertile soils, special soil preparation, the presence of running water, or a reservoir^{18, 19}.

The development of modern aquaponics is associated with various works of the New Alchemy Institute and Dr. Mark McMurtry and others at North Carolina State University. Inspired by the successes of the New Alchemy Institute and piston aquaponics methods developed by Dr. Mark McMurtry and others. Other institutes soon followed their example. Since 1997, Dr. James Rakosii and his colleagues at the University of the Virgin Islands have researched and developed the use of deep-sea cultures in hydroponic growing layers in a large-scale aquaponics system²⁰.

Over the years, changes in the sphere of state administration of Ukraine, resource management, environmental conditions, and, in recent years, climate change have led to more rational use of natural and material resources. This is what prompted the cultivation of agricultural crops and fish in Ukraine and united in a single opinion on the combination of the two technologies. Currently, the information base on the creation of aquaponics farms is small and mostly of foreign origin, there are almost no own developments.

When using an aquaponic system, the main problem is the increase in the amount of ammonia and carbon dioxide in the water. This causes a sharp slowdown in the development of plants and fish and leads to the death of living organisms. Oxygen (O₂) enters through the gills and is needed for energy production and protein breakdown, while carbon dioxide (CO₂) and ammonia (NH₃) are produced as waste. Undigested

¹⁸ Fish & vegetable culture through aquaponics technology (এ্যাকোয়াপনিং প্রযুক্তিতে মাছ-সবজি চাষ). In Bengali. *The Daily Janakantha*, January 28, 2011.

¹⁹ McMurtry M.R., Nelson P.V., Sanders D.C. (1988). Aqua-vegeture systems. *International Ag-Sieve*, 1(3), 1988, article 7. <http://www.fadr.msu.ru/rodale/agsieve/txt/vol1/3/art7.html>

²⁰ Білецький П.М. Овочівництво. Київ: Вища школа, 1970. 420 с.

food is released into the water in the form of excrement, also called suspended solids and organic matter. Carbon dioxide and ammonia are released into the water through the gills. Consequently, fish consume oxygen and feed, as a result of which the water in the system is polluted with excrement, carbon dioxide and ammonia.

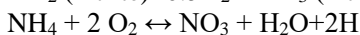
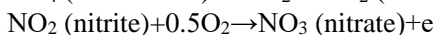
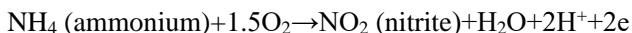
A mechanical filter does not remove all organic matter, the smallest particles pass through it as well as soluble substances such as phosphate or nitrogen. Phosphate is an inert substance without toxic effects, but nitrogen in the form of free ammonia (NH₃) is toxic and must be converted in a biofilter into safe nitrates and nitrites. The decomposition of organic matter and ammonia is a biological process that occurs due to special bacteria. Heterotrophic bacteria oxidize organic matter, consuming oxygen and producing carbon dioxide, ammonia, and sludge. Nitrifying bacteria will turn ammonia into nitrite, and then into nitrate.

To maintain balance in such a system, especially on an industrial scale, it is necessary to use special equipment. As a rule, solid elements of fish waste products are cleaned with the help of mechanical filtration and settling tanks. Pumps and culverts help to create a difference in flow levels in the system, which reduces energy consumption. At the same time, the neutralization of harmful impurities is carried out directly by plants, and microorganisms of the created ecosystem.

For the effective functioning of the symbiotic ecosystem of aquaponics, it is necessary to observe certain environmental conditions: temperature, acid-alkaline and oxygen balance.

A change in the optimal temperature regime for each representative of the flora can negatively affect their vital activities. Therefore, it is necessary to carefully approach the selection of inhabitants of the aquaponics system in order to create optimal conditions for their joint cultivation. Adequate water aeration is also a prerequisite for the normal functioning of the system and is important for both fish and plant life. Therefore, it is necessary to use mechanical equipment for the aeration and oxygenation of water²¹.

Results of nitrification:



²¹ Характеристика та вирощування салату посівного: <http://agroua.net/plant/catalog/cg-8/c-33/info/cag-59/>

The effectiveness of biofiltration depends mainly on the following factors:

- water temperature in the system;
- pH level in the system.

To achieve an acceptable rate of nitrification, the water temperature should be in the range of 10-35°C (optimally around 30°C), and the pH level should be between 7 and 8. The water temperature most often depends on the cultivated species and, accordingly, is not set so as to ensure the most optimal rate of nitrification, and the optimal rate for fish growth. Nevertheless, it is important to adjust the pH according to the efficiency of the biofilter, since low pH levels reduce the efficiency of biofiltration. Thus, to achieve a high rate of bacterial nitrification, the pH must be kept above 7. On the other hand, a higher pH leads to an ever-increasing amount of free ammonia (NH₃), which increases the toxic effect. Therefore, a balance must be struck between these two opposing goals of pH regulation. The recommended point is between pH 7.0 and 7.5. The pH value in the water treatment system is determined by the following main factors:

- carbon dioxide (CO₂) is produced by fish due to biological activity in the biofilter;
- the acid is produced during the nitrification process;
- CO₂ is removed using water aeration, and degassing also occurs at this stage.

In the process of nitrification, acid (H⁺) is formed, which lowers the pH level. Stabilization of pH requires the addition of any base. For this purpose, lime, sodium hydroxide or other base is added to the water.

Fish secrete a mixture of ammonia and ammonium (total ammonium nitrogen (TAN) = ammonium (NH₄) + ammonia (NH₃)); the main part of these secretions is ammonia. But the amount of ammonia in water depends on the pH value, which shows the balance between ammonia (NH₃) and ammonium (NH₄).

Fish farming waste does not disappear even when fish are grown in Recirculating aquaculture system with constant reuse of water. Pollution and fish excrement must get somewhere even in this case. Biological processes in the system reduce the amount of organic compounds to some extent through simple biodegradation or mineralization within the system. However, a significant amount of organic sludge still requires treatment. Waste accumulates in a mechanical filter, where excrement and other organic substances are removed by entering the filter's sludge outlet. Cleaning and washing biofilters also increase the total volume of water

leaving the recirculation cycle. Waste that is removed from the Recirculating aquaculture system can be cleaned in various ways. Quite often, secondary mechanical water treatment is installed, designed to concentrate the sludge in the discharge water. From there, the sludge fraction enters a sludge impoundment for sedimentation or further mechanical dewatering, after which it is discharged onto the terrain, usually as fertilizer for agricultural farms. Mechanical dewatering also facilitates sludge handling and reduces sludge volume, thereby reducing disposal costs or potential fees. The disadvantages of mechanical dehydration are a higher investment and operating costs^{22, 23, 24}.

Fish farming waste does not disappear even when fish are grown in Recirculating aquaculture system with constant reuse of water. Pollution and fish excrement must get somewhere even in this case. Biological processes in the system reduce the amount of organic compounds to some extent through simple biodegradation or mineralization within the system. However, a significant amount of organic sludge still requires treatment. Waste accumulates in a mechanical filter, where excrement and other organic substances are removed by entering the filter's sludge outlet. Cleaning and washing biofilters also increase the total volume of water leaving the recirculation cycle. Waste that is removed from the Recirculating aquaculture system can be cleaned in various ways. Quite often, secondary mechanical water treatment is installed, designed to concentrate the sludge in the discharge water. From there, the sludge fraction enters a sludge impoundment for sedimentation or further mechanical dewatering, after which it is discharged onto the terrain, usually as fertilizer for agricultural farms. Mechanical dewatering also facilitates sludge handling and reduces sludge volume, thereby reducing disposal costs or potential fees. The disadvantages of mechanical dewatering are a higher investment and operating costs.

²² Михайличенко Д.В., Пономарёв С.В., Куракин И.В. Современная генетически улучшенная порода тилапии. *Вестник Астраханского государственного технического университета*. Серия: Рыбное хозяйство. 2015. № 2. С. 69-75.

²³ Соколов В.Б., Фомичев А.М. Некоторые рыбоводные показатели молоди *Oreochromis mossambicus*, подращенной лотковым способом при разном уровне водообмена. *Сборник научных трудов «Интенсивная технология в рыбоводстве»*. Москва: ТСХА, 1989. С. 68-76.

²⁴ Integrated Agriculture-aquaculture: A Primer. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food & Agriculture Org., 2001, Issue 407. 149 p.

Treated wastewater leaving secondary treatment usually has high concentrations of nitrogen and phosphorus. This so-called "clarified effluent" can be released into the environment, into a river, etc., or returned to the of Recirculating aquaculture system. Nutrients contained in clarified runoff can be removed by directing the water to plant-based water treatment ponds, root zones, or soil filters where phosphorus and nitrogen compounds are removed.

Nitrogen contained in clarified effluent can also be removed by denitrification. Methanol is usually used as a carbon source in this anaerobic process. Inside of Recirculating aquaculture system denitrification is typically used to reduce nitrate levels in the production water to minimize the system's need for make-up water. Outside of Recirculating aquaculture system, denitrification is usually used to reduce the release of nitrogen into the environment. As an alternative to methanol, as a source of carbon, you can use sludge, for example, from mechanical filters. The use of sludge requires strict control of the denitrification chamber, and the backwashing and cleaning of the chamber are difficult. However, an effective denitrification chamber can reduce the nitrogen content in wastewater to a minimum. It is important to note that fish secrete metabolic products differently than other animals, such as pigs or cows. Nitrogen is mainly excreted in the form of urine through the gills, only a small part of it is excreted in the form of excrement through the anus. Phosphorus is excreted only with excrement. Thus, the main part of the nitrogen is completely dissolved in water and cannot be removed by a mechanical filter.

Removal of excrement with a mechanical filter will retain a smaller part of the nitrogen in the feces, as well as a larger amount of phosphorus. Dissolved nitrogen is transformed in the biofilter, mainly into nitrates and nitrites. In this form, nitrogen is easily assimilated by plants and can be used as a fertilizer in agriculture or can be removed in treatment ponds with plants or root zones ^{5, 18, 21}.

Ammonia is the main product of the microbiological decomposition of fish waste, which they release into the water. In the presence of oxygen dissolved in water, aerobic bacteria oxidize ammonia and its gaseous amine derivatives with the formation of nitrites and nitrates. This reduces the toxicity of the water to the fish and allows the plants to remove the nitrate compounds that are formed, using them for nutrition. Nitrification, the aerobic conversion of ammonia into nitrates, is one of the most important functions in an aquaponics system.

Table 1

Optimum parameters of different physical and chemical parameters of water quality in Recirculating aquaculture system

Parameter	Formula	Unit of measurement	Norm	Unsatisfactory level
Temperature		°C	Depends on the species	
Oxygen	O ₂	%	70-100	<40 and >250
Nitrogen	N ₂	% saturation	80-100	>101
Carbon dioxide	CO ₂	mg/l	10-15	>15
Ammonium	NH ₄	mg/l	0-2.5 (depends on pH)	>2.5
Ammonia	NH ₃	mg/l	<0.01 (depends on pH)	>0.025
Nitrite	NO ₂	mg/l	0-0.5	>0.5
Nitrate	NO ₃	mg/l	100-200	>300
pH		mg/l	6.5-7.5	<6.2 and >8.0
Alkalinity		mg/l	1-5	<1
Phosphorus	PO ₄	mg/l	1-20	
Suspended substances	SS	mg/l	25	>100
Chemical oxygen demand		mg/l	25-100	
Biochemical need for oxygen		mg/l	5-20	>20
Humus			98-100	
Calcium	Ca ⁺⁺	mg/l	5-50	

Table 2

Example of nitrogen release from traditional flow farms from the recirculated water system and Recirculating aquaculture system

Output from various types of farms with a capacity of 1000 t per year	Nitrogen output, kg/year	Water demand, m ³ /year
Traditional flow farms	38,000	250,000
Recirculated water system	2,000	10,000
Recirculating aquaculture system	250	1.5

This process is analogous to bioremediation. Colonies of special bacteria in closed-loop aquaculture mainly inhabit the substrate of biofilters, and in aquaponics – also the root system and substrate of plants.

Thus, bacteria purify water from substances toxic to fish, and plants consume nitrates, nitrogen, phosphorus, and carbon dioxide dissolved in water and to some extent enrich the water with oxygen, which can be returned to fish^{18, 25, 26}.

Aquaponics does not use herbicides or pesticides, as they are harmful to fish and bacteria. For the same reason, a careful approach to the selection and dosage of nutritional supplements for plants is required.

Ammonia is released into the water through the gills and excrement of fish, as a product of their metabolism, and must be removed from the water, as high concentrations of ammonia (0.5-1.0 mg/dm³) are lethal for many species of fish. And while plants can absorb ammonia from the water, nitrates are more readily absorbed, thus effectively reducing the toxicity of the water to fish. Ammonia can be converted into other nitrogen compounds through the following populations:

- nitromonads: bacteria that convert ammonia to nitrites
- nitrobacterium: bacteria that convert nitrites to nitrates

In an aquaponic system, the bacteria responsible for this process form biofilms on all solid surfaces of the system that are in constant contact with water. Vegetable roots submerged in water have a large surface area where many bacteria can accumulate. Along with the concentration of ammonia and nitrite in the water, the surface area determines the rate at which nitrification occurs. Caring for colonies of these bacteria is important for regulating the complete assimilation of ammonia and nitrites. This is why aquaponic systems contain a section with a biofilter that helps facilitate the growth of these microorganisms. Generally, after the system stabilizes the ammonia level in the range of 0.25 to 2.0 mg/dm³, the nitrites stabilize in the range of 0.25 to 1 mg/dm³ and the nitrate content in the range of 2 to 150 mg/dm³. During the start-up of the system, jumps in levels may occur for ammonia (up to 6.0 mg/dm³) and nitrite (up to 15 mg/dm³), with nitrates, the peak concentration occurs later in the start-up phase^{17, 27}. Since the nitrification process oxidizes the water, sodium-free bases can

²⁵ Шалгимбаева С.М., Асылбекова С.Ж., Садвакасова А.К., Сармолдаева Г.Р., Кенжеева А.Н., Джумаханова Г.Б. Изучение влияния продукционных кормов на микробиоценоз органов теляпии в установках замкнутого водообеспечения. *Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство*, 2016, № 3. С. 94-99.

²⁶ Білецький П.М., Роман І.С. Овочівництво і плодівництво. 3-є видання, доповнене і перероблене. К.: Вища школа, 1978. 448 с.

²⁷ Усик Г.Є., Барабаш О.Ю. Овочівництво, 2-є видання, перероблене. Київ: Вища школа, 1988. 269 с.

be added to neutralize the pH of the water, such as potassium hydroxide or calcium hydroxide, if the natural amount present is insufficient to buffer the oxidation. In addition, selective minerals or nutrients such as iron can be added in addition to fish waste, which serve as the main source of plant nutrients. A good way to combat the accumulation of solids in aquaponic systems is the use of worms, which liquefy solid organics so that they can be used by plants or other animals in the system^{17, 28}.

Research on the feasibility and efficiency of growing agricultural plants in aquaponic systems was conducted in the research laboratories of the Department of Aquatic Bioresources and Aquaculture "Perspectives of Aquaculture" and Department of Agriculture.

The objects of research in the first block "agricultural plants" were lettuce (*Lactuca sativa*) of the Dragone variety, and in the second block "fish farming" – Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Promising crops and fish species that can be used in aquaponic systems are strawberry, thyme, parsley, mint, tropical species of hydrobionts such as Australian red claw crab, tilapia, African clary catfish and others.

2. Research results and discussion

The main characteristic of lettuce (*Lactuca sativa*): is an annual herbaceous crop belonging to the Asteraceae family. The tap root, thickened in the upper part, has a large number of side branches. The leaf blade is blistered, wrinkled or almost smooth, light green, green or dark green in color, sometimes with red-brown pigmentation. A milky juice protrudes at the cut sites^{21, 29}.

Lettuce is a cold-resistant plant. Seeds germinate at a temperature of +5°C, optimal – +15-20°C, at +12-14°C dense heads are formed, and above +20°C – the formation of stems accelerates. The culture is light- and moisture-loving^{30, 31}.

²⁸ Барабаш О.Ю. Овочівництво: підручник. Київ: Вища школа, 1994. 374 с.

²⁹ Барабаш О.Ю., Федоренко В.С. Технологія виробництва овочів і плодів: підручник. Київ: Вища школа, 1993. 326 с.

³⁰ Лавренко С.О., Пласкальна Є.І. Вирощування овочів в аквапонічних системах. *Еко Форум – 2021: збірка тез доповідей V спеціалізованого міжнародного Запорізького екологічного форуму, 14-16 вересня 2021 р.* / Запорізька міська рада, Запорізька торгово-промислова палата. Запоріжжя: Запорізька торгово-промислова палата, 2021. С. 132-133.

³¹ Боронецкая О.И. Использование тилляпии (*Tilapia*) в мировой и отечественной аквакультуре. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*, 2012, № 1. С. 164-173.

Lettuce belongs to plants of long daylight. Reducing it to 9-10 hours contributes to the growth of marketable products – leaves, hand eads, but delays the transition to generative development – stem formation and seed formation. In the winter period, when grown on a shorter day and in thickened crops, the plants are elongated and poorly form heads in the headed varieties. Plants shoot intensively when the duration of the daylight hours exceeds 12-14 hours^{17, 18, 19}.

Lettuce plants are quite demanding on soil moisture and moderate on relative air humidity. With a lack of moisture in the soil during sowing, the emergence of seedlings is delayed, and they, as a rule, are variegated, which significantly affects the early ripening period. A lack of moisture during the growing season slows down the growth of plants and the formation of heads. Overwetting of soil and air leads to stunting of plants and their damage by various fungal diseases. Optimal soil moisture during the growing season is 60-70% RH, and relative air humidity is 65-75%¹⁸.

Zoological characteristics of the Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*): belong to the cichlid family. It is best known and widely used as an object of artificial breeding in industrial conditions due to its biological features, namely rapid growth, mass accumulation and dietary properties. Cultivation of tilapia in pools is an alternative to cage and pond breeding when there is a shortage of water and land. The high density of planting in pools limits the possibility of spawning and allows females and males to be grown together to commercial size. Growing tilapia in open pools depends on the water temperature. The optimal water temperature is 25-33°C (thresholds – 10-15 and 38-42°C). At lower values, the growth rate of the fish slows down and its resistance to diseases decreases. At temperatures below 8°C, fish die. Therefore, in areas with insufficient

amount of heat and low temperatures in the autumn and winter period, recirculation units are used^{17, 23, 24, 32, 33, 34, 35, 36}.

In Ukraine, tilapia is grown using waste-heated water from thermal power plants or geothermal water and in closed water supply installations. Due to the intensive cultivation of tilapia, with a high planting density, it is possible to obtain 50-100 kg from 1 m³ of garden or pool area. Growing fish in Recirculating aquaculture system at high stocking density requires appropriate feed quality. The optimal level of protein in feed for young tilapia is 40%, and for commercial fish – 30-35%. The results of cultivation depend to a large extent also on the mode and norms of feeding. Tilapias have a small rudimentary stomach, so they should be fed several times a day. The value of the daily ratio is 3-5% of the weight of the fish, depending on the temperature of the water and the size of the fish^{1, 2, 3, 4, 37, 38}.

Tilapia juveniles are grown in pools in two stages: Stage I – up to a weight of 1 g at a planting density of 10-20 thousand specimens/m³; II stage – up to a mass of 10 g at a planting density of 1.5-2.0 thousand specimens/m³. When switching to active feeding, the larvae are able to consume the artificial feed. The optimal level of protein in feed is: at the

³² Завьялов А.П. Выращивание тилляпии в установке с замкнутым циклом водоснабжения при различных способах кормления: Автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата сельскохозяйственных наук. Специальность 06.02.04 – Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства. Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева. Москва, 2001. 28 с.

³³ Привезенцев Ю.А. Тилляпии (систематика, биология, хозяйственное использование). Москва: ООО «столичная типография», 2008. 80 с.

³⁴ Соловьева Л.М., Ильин А.И., Баранов С.А. Зависимость рыбопродуктивности прудов от уровня их биогенного загрязнения и биологического самоочищения. Доклады МОИП за 1 полугодие 1974 г. Москва: МГУ, 1976. С. 24-29.

³⁵ Спотт С. Содержание рыбы в замкнутых системах. Москва: Легкая и пищевая промышленность (репринт оригинального издания (издательство «Легкая и пищевая промышленность», 1983 год). Москва: ЁЁ Медиа, 2012. 192 с.

³⁶ Козлова Т.В., Козлов А.И., Бубурь И.В., Райлян Н.М., Шоломицкий В.П. Перспективы выращивания товарной тилляпии в условиях Припятского Полесья. Веснік Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта. Серыя прыродазнаўчых навук: навучно-практычны журнал, 2014, № 1. С. 38-43.

³⁷ Лавровский В.В., Завьялов А.П. Рыбоводная установка. Рыбоводство и рыболовство, 1999, № 2. С. 13.

³⁸ Fish farming in a high-rise world. BBC News (April 30, 2012). <https://www.bbc.com/news/av/world-us-canada-17861710>

1st stage of cultivation – 35-45%, as growth progresses, its content in feed can be reduced to 30 – 35%, when growing commercial fish in cages – to 28-32%, in pools – 32-38%. The duration of growing fry up to a weight of 10 g is 45-60 days, with a survival rate of 80-85%. Cultivation of commercial tilapia is carried out at a planting density of 450-500 specimens/m³. The duration of growing to a weight of 250-300 g is 120-130 days, fish survival is 85-90%. Tilapias tolerate oxygen deficiency well (optimal content – 5-7 mg/dm³), resistant to high oxidation of water and the acidic reaction of the environment (up to 4.5 pH). Tilapias have high ecological plasticity^{39, 40, 41, 42, 43, 44}.

Lettuce is one of the most popular types of greens consumed by humans. Growing lettuce in aqua-, aeroponics or hydroponics is naturally much more difficult than growing lettuce in conventional greenhouse conditions. Special problems arise because it is necessary to regulate not only the temperature and nutrient regimes but also the need and amount of light, the supply of CO₂ in the room, the shading of plants, the temperature of the nutrient solution, the cleanliness of the air in the room, etc.

Among the green crops, the most common is lettuce, which has three varieties – leafy, heady and romaine. Leaf lettuce (*var. secalina Alef.*) forms a rosette of leaves; capitata (*var. capitata L.*) – after the formation of a semi-raised rosette of leaves in the center, it forms a head of different shape and density; romaine – (*var. Lonifolia Lam.*) – forms a cone-shaped

³⁹ Chervinski J. On the spawning of *Tilapia nilotica* in brackish water during experiments in concrete tanks. Bamidgheh, 1961, 13. P. 71-74.

⁴⁰ Chervinski J., Lahav M. The effect of exposure to low temperature on fingerlings of local tilapia (*Tilapia aurea*) and imported tilapia (*Tilapia vul-kani*) and *Tilapia nilotica* in Israel. Bamidgheh, 1976, 28. P. 25-29.

⁴¹ Rakocy J.E., Shultz Ch.R., Bailey D.S., Thoman E.S. Aquaponic production of tilapia and basil: Comparing a batch and staggered cropping system. *Acta Horticulturae. International Society for Horticultural Science*, 2004. № 648. P. 1-15.

⁴² Kelly H.D. Preliminary studies on *Tilapia mossambica Peters* relative to experimental pond culture. *Proceedings of the 10th Annual Conference Southeastern Association of Game and Fish Commissioners*, 1957. P. 139-149.

⁴³ Wangead C., Geater A., Tansakul R. Effect of acid water on survival and growth rate of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *The second international symposium on tilapia in aquaculture*. Bangkok, Thailand, 1988. P. 433-437. <http://pubs.iclarm.net/libinfo/Pdf/Pub%20CP6%2015.pdf>

⁴⁴ Fox B.K., Howerton R., Tamaru C.S. Construction of Automatic Bell Siphons for Backyard Aquaponic Systems. College of Tropical agricultural and human resources, University of Hawaii at Manoa. Biotechnology, 2010. P. 1-11. <https://www.ctahr.hawaii.edu/oc/freepubs/pdf/bio-10.pdf>

head of medium density in a rosette of elongated leaves. For food, the rosette of leaves is used in leaf forms, and the rosette and heads are used in head varieties. Marketable products are formed in the 30-45 days after the emergence of seedlings, depending on the variety^{26, 28, 30, 31}.

Commercial maturity of leaf varieties of lettuce occurs 25-35 days after the emergence of seedlings when a rosette of 7-8 leaves is formed. According to the duration of the growing season (from the appearance of seedlings to the onset of technical ripeness), lettuce varieties are divided into ultra-early (up to 30 days), early (31-40), medium-early (41-50), medium-ripe (51-60) and late-ripe (over 60 days). In early-ripening varieties, the heads are smaller (30-70 g) and loose, in late-ripening varieties – larger and denser, weighing 150-500 g. Depending on the weather conditions, the duration of the growing season can vary.

Lettuce cultivation began with the mother plant. Lettuce seeds were placed in a substrate (mineral wool) and placed in a plastic container filled with water. Conditions were created in the brooder under which air humidity was maintained within 90% and the temperature of the air and all constituent components of the brooder within 25-26°C. The growing of plants in the mother plant was carried out under conditions of limited light, therefore, in the experiments, we used supplemental lighting thanks to the use of LED lamps. The duration of additional lighting varied depending on the time of growing seedlings. The duration of lighting depends on the period of growing seedlings, but the maximum duration of lighting should not be more than 16-18 hours, since 24-hour lighting is not efficient and economically unsubstantiated. Seeds germinate in 2-4 days. When the first pair of cotyledon leaves was obtained, the seedlings were placed in the hydroponic blocks of the aquaponic system. The layout of lettuce plants was 14.1×14.1 cm, or the feeding area of one plant is 198.8 cm², that is, 50 plants were placed on 1 m². The area of the pool for growing lettuce was 3 m², that is, the productivity was 150 plants. With proper sanitation of the greenhouse, there is no need to use chemical plant protection products, which makes the products environmentally friendly.

For artificial lighting of plants, you need to use lamps with blue and red colors in the radiation spectrum. The light of a lamp with a predominance of the red spectrum stimulates flowering and fruiting, and a lamp with a predominance of the blue spectrum – the growth and development of the plant. Thanks to this radiation, the growth of plants is noticeably accelerated, and plants grow well even in rooms without daylight. LED phytolamps with a spectrum of red 85% and blue 15% are used for germinating lettuce. The lamps should be located so that the light

spreads evenly throughout the growing area and the light intensity of which should be at least $100 \mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ of the so-called PAR-spectrum (photosynthetically active radiation). For the cultivation of parsley, mint, basil, cilantro, thyme and other greens, it is possible to use white light LED lamps, but also taking into account the spectrum^{3, 4, 7, 22, 25, 29}.

Round-the-clock illumination of lettuce seedlings is carried out when the illumination is lower than 1000 lux, first for 15 days, then – 14-16 hours a day during the day. The day before harvesting the salad, the plants are stopped lighting. After 45 days, the ready-made salad, which reached a mass of 140-150 g, together with the pot, was placed in a polyethylene conical bag and sent for sale. This method of harvesting and transporting the crop makes it possible to keep the product fresh for 10 days without special storage conditions.

An additional incentive for growing fish according to the aquaponic cycle is its safety. This is manifested in the fact that almost all fish in stores have bacterial or fungal damage on their bodies, which is absent in the aquaponic system.

Fish productivity of tilapia in industrial conditions, when juveniles are kept in gardens or pools, 10-20 thousand specimens weighing up to 1 g per 1 m^3 are planted. With a weight of 1 to 10 g – 2 thousand. At this density, fry gain 10 g in 1-1.5 months. Commercial tilapia is considered to be 250 g or more. The fish will gain this weight in about 6 months. And in polyculture, fish productivity can reach 5 t/ha. In monoculture, the average fish productivity of tilapia is low. However, with increased feeding, it is possible to reach 1.0-2.5 t/ha.

Tilapia meat is high in protein and low in fat. The texture of the meat is of medium density, it has a pleasant taste without a specific "fishy" smell. The taste of the cooked meat is similar to chicken, which is why the fish is sometimes called "water chicken". However, tilapia skin can give a bitter taste to the dish. Because of this, it is removed when preparing the fillet for freezing. Meat is prepared in all the ways intended for fish. The finished dish is served with different sauces. Nutritional value of tilapia meat (per 100 g): kcal – 98; fat – 2.4 g; protein – 18.5 g; calcium – 52 mg^{2, 44}.

The reasoning behind the feasibility of growing lettuce and tilapia at the same time lies in their relatively similar growing cycle in terms of temperature and light regime, as well as the possibility of using a variety of fish feeds, which in turn will create a nutritious environment for growing agricultural crops.

A granulated compound feed with the following quality indicators was used as feed: protein, not less than 32.0%, crude fat, not less than 1.0%, crude fiber, not more than 7.0%, phosphorus, not less than 1.0%, humidity, no more than 10.0%. Feed composition: soy, corn gluten, corn grits, ground chicken offal, dicalcium phosphate, calcium carbonate, fish meat, animal fat (preserved with mixed tocopherols), salt, choline chloride, potassium chloride, vitamin A, vitamin D₃, vitamin E, zinc sulfate, L-ascorbyl-2 polyphosphate (source of vitamin C), ferrous sulfate, niacin, calcium pantothenate, riboflavin supplement, copper sulfate, pinoxin hydrochloride, thiamine monoamirate, manganese sulfate, manganese sulfate, copper protein, calcium iodate, cobalt carbonate, folic acid, sodium selenite, biotin, vitamin B₁₂.

The amount of feed was 3% of body weight, which ensures the most effective conversion of food into meat. Feeding should be done at the same time, either early in the morning or late in the afternoon.

For normal functioning in closed plants and fish water supply facilities, constant control of water quality is necessary, which must meet sanitary and hygienic standards (Table 3).

Table 3

General requirements for the quality of water that enters reservoirs for keeping tilapia broodstock

Indicator	Normative value
Smell	absent
Transparency, m	0.75-1.0
Suspended substances, mg/dm ³	up to 25
Nitrites, mg/dm ³	up to 0.1
Nitrates, mg/dm ³	up to 2.0
Hydrogen index, (pH)	6.5-8.5
Dissolved oxygen, mg/dm ³	at least 5
Phosphates, mg/dm ³	up to 0.5
Hydrogen sulfide, mg/dm ³	absent
Ammonia dissolved, mg/dm ³	0.05

A prerequisite for the best growth of lettuce plants and fish is water saturation with oxygen, which determines the hydrobiological and sanitary state of the system. An aerator was used to increase the oxygen content in the water. During the operation of the aerator, in addition to the saturation of water with oxygen, other factors are manifested, such as a change in the

thermal balance of the water environment, a redistribution of temperature between water layers, and the release of carbon dioxide. In general, aeration, improves the oxygen regime of the reservoir, increases the productivity of phytoplankton, general destruction in the water, strengthens the contact of water with bottom sediments and the atmosphere and increases the overall bio productivity, affects fish productivity^{22, 26}.

When growing lettuce and tilapia, the water temperature was – 25-31°C, the reaction of the environment – 6.5-7.5, dissolved oxygen – 3-24 mg/dm³, ammonia – 0.3 mg/dm³, nitrites – 0.02 mg/ dm³, nitrates – up to 60 mg/dm³, suspended solids – up to 50 mg/dm³. If necessary, no more than 1/3 of the volume of fresh water was added, and the photoperiod was maintained: 12 h – light, 12 h – night. The illumination of the surface where the fish were grown was about 600 lux.

Table 4

Aquatic and biological standards for growing tilapia in Recirculating aquaculture system^{1, 2, 3, 4}

Mass, g	Density, kg/m ³	Survival rate, %	Cultivation period, days	Water exchange, hour
2-15	2,5	75	30	1
15-60	20	95	30	1
60-100	60	96	30	1
100-140	90	97	30	1
140-180	120	97	30	1
180-220	150	97	30	1
220-250	150	93	30	1

According to scientists^{1, 2, 3, 4}, the annual capacity of Recirculating aquaculture system is determined not only by creating favorable conditions for growing plants, fish and providing high-quality feed but also by the applied production technology. The use of aquaponic systems makes it possible to increase the efficiency and productivity of both lettuce and fish farming several times.

According to the conducted research, a properly developed cycle of growing leafy lettuce and the selection of seedlings makes it possible to obtain a full and high yield of the specified objects within 45 days (Table 4). Cultivation of these agricultural and biological objects makes it

possible to obtain a harvest of leaf lettuce in the amount of 150 pieces with an average weight of 145 g, which forms a yield at the level of 7.25 kg/m² or 0.66 kg from 1 m² of the total volume of the aquaponic system. Growing fish from fry weighing 50 g with an average daily growth of 4 g for the specified period forms the marketable weight of fish for sale – 220 g, which are 59.5 kg/m³ of the aquaponic system.

This method is quite effective and can be adjusted depending on the object of the agricultural plant and fish farming technology. Under these conditions, the number of periods (cycles) out of 8 can range from 3 to 5.

This technology is innovative for agriculture in Ukraine.

Table 5

Productivity of the aquaponic system

Indicator	Unit of measurement	Indicator value
1	2	3
The total usable area of the aquaponic system, of which:	m ²	5.5
for growing lettuce	m ²	3.0
filter station and aerator	m ²	1.5
fish pool	m ²	1.0
the protective area around the aquaponic system (path 0.7 m)	m ²	11.06
The total amount of lettuce plants	pieces	150
The average weight of lettuce	g	145
Duration of one cycle (from the appearance of cotyledon leaves to biological maturity)	day	45
The maximum possible number of cycles for growing lettuce		8
The total yield of leaf lettuce in one cycle	kg/m ²	7.25
	t/ha	72.5
The total volume of tilapia cultivation	m ³	1
The amount of fish planting material	pieces	350
The average weight of tilapia at the beginning of cultivation	g	50
Average daily gain	g	4

Закінчення табл. 5

1	2	3
The average weight of commercial tilapia at the end of cultivation	g	220
The survival rate of tilapia	%	85-90
The duration of one cycle (from the landing of fish to commercial weight)	day	45
The maximum possible number of cycles when growing tilapia		6
Total productivity of the pool	kg/m ³	77
Productivity of increased fish biomass	kg/m ³	59.5
The total productivity of the aquaponic system per 1 m ² of area, kg	lettuce	0.66
	tilapia	5.38

The efficiency of environmental and economic indicators:

- a significant decrease in the usable area for harvesting;
- saving natural and energy resources;
- obtaining ecologically clean products;
- increase in labor productivity per 1 m² of the used area;
- consistently high yields of high-quality fresh products;
- year-round functioning of the system;
- do not use poisonous chemicals;
- possibility to increase the employment of the population, etc.

CONCLUSIONS

The creation and regulated operation of the aquaponic system is capable of producing a full and high yield of leaf salad and fish products within 45 days. Cultivation of these biological objects makes it possible to obtain a harvest of leaf lettuce in the amount of 150 pieces with an average weight of 145 g, which forms a harvest at the level of 7.25 kg/m² or 0.66 kg from 1 m² of the total volume of the aquaponic system. Cultivation of fish with an initial weight of 50 g, with an average daily growth of 4 g for the specified period, forms the marketable weight of fish for sale – 220 g, which are 59.5 kg/m³ of the aquaponic system.

During the operation of the aquaponic system, positive ecological and economic conditions are created, namely: a significant reduction of the area for harvesting; saving natural and energy resources; obtaining environmentally friendly products; increase in labor productivity per 1 m² of the used area; consistently high yields of high-quality fresh produce;

year-round operation of the system; absence of toxic chemicals; the possibility of increasing the employment of the population, etc.

SUMMARY

The construction of aquaponic farms will make it possible to obtain ecologically clean organic agricultural products, which belong to the category of high-quality food, the demand for which is growing daily in the world. Agricultural products grown on organic fertilizers created by aquatic animals in the process of growing them will meet all the necessary standards and can receive a special certificate and the right to use ecological manuring. The combination of these two methods makes it possible to simultaneously grow aquatic animals and ecologically clean organic agricultural products, reducing capital costs for special water filtration and the use of precious feeds, making such production highly efficient, safe, and practically waste-free.

This technology is almost the only one that combines the fields of fish farming and plant breeding with the simultaneous saving of material and natural resources, as well as rational nature use and ecology. The development of this technology will make it possible to grow fish and plant products in any region in a closed cycle. The installation of aquaponic systems does not require the allocation of fertile soil, special soil preparation, the presence of running water, or a reservoir.

Bibliography

1. Завьялов А.П., Лавровский В.В., Мустаев С.Б. Способ и устройство для изучения суточных ритмов питания рыб. *Вопросы ихтиологии*, 2000, Т. 40, № 1. С. 124-127.

2. Завьялов А.П., Лавровский В.В. Влияние типа кормления на морфофизиологические показатели тилапии, выращенной в установке с замкнутым циклом водоснабжения. *Материалы докладов 2-го международного симпозиума «Ресурсосберегающие технологии в аквакультуре»*. Краснодар, 1999. С. 123.

3. Завьялов А.П., Лавровский В.В. Экологически чистые рыбоводные системы с замкнутым водоснабжением. *Тезисы докладов международной научно-практической конференции «Эколого-генетические проблемы животноводства и экологически безопасные технологии производства продуктов питания»*. Дубровицы, 1998. С. 102-103.

4. Завьялов А.П., Лавровский В.В. Эффективность различных способов кормления при выращивании тилапии в установке с

замкнутым циклом водоснабжения. *Известия ТСХА*, 1999, Вып. 4. С. 167-173.

5. Rakocy J.E., Masser M.P., Losordo T.M. Recirculating aquaculture tank production systems: Aquaponics – integrating fish and plant culture. *Oklahoma Cooperative Extension Service*. Publication Southern Regional Aquaculture Center, SRAC 454, 2006. P. 1-16.

6. Job S.V. The respiratory metabolism of *Tilapia mossambica* (*Teleostei*). The effect of size, temperature and salinity. *Marine Biology*, 1969, 3. P. 226-226. DOI:10.1007/bf00360954

7. Tomita-Yokotani K., Anilir S., Katayama N., Hashimoto H., Yamashita M. Space agriculture for habitation on mars and sustainable civilization on earth. *4th International Conference on Recent Advances in Space Technologies*, 2009. P. 68-69. DOI:10.1109/RAST.2009.5158276

8. Lennard W.A., Leonard B.V. A Comparison of Three Different Hydroponic Sub-systems (gravel bed, floating and nutrient film technique) in an Aquaponic Test System. *Aquaculture International*, 2006, Vol. 14 (6). P. 539-550. DOI:10.1007/s10499-006-9053-2

9. Yang Yi. A bioenergetics growth model for Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) based on limiting nutrients and fish standing crop in fertilized ponds. *Aquacultural Engineering*, Vol. 18 (3), 1998. P. 157-173. [https://doi.org/10.1016/S0144-8609\(98\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S0144-8609(98)00028-4)

10. Boutwell J. (15 Desember 2007). "Aquaponik Aztec dirubah". Daftar Lembah Napa. Diarsipkan dari aslinya pada tanggal 20 Desember 2013.

11. Bocek A. Introduction to Fish Culture in Rice Paddies. *Water Harvesting and Aquaculture for Rural Development*. International Center for Aquaculture and Aquatic Environments. Diarsipkan dari asli on March 17, 2010.

12. *Carassius carassius*. *Organisasi Pangan dan Pertanian Perserikatan Bangsa-Bangsa*. Departemen Perikanan dan Budidaya. Diarsipkan dari aslinya pada tanggal 1 Januari 2013.

13. Твардовська І. Промислова аквапоніка прийшла в Україну. Пропозиція – Головний журнал з питань агробізнесу. <https://propozitsiya.com/ua/promyshlennaya-akvaponika-prishla-v-ukrainu>

14. Aquaponic Systems. Nelson and Pade, Inc.®'s Clear Flow Aquaponic Systems®. <https://aquaponics.com/aquaponic-systems/>

15. Тилапія мозамбікська: https://uk.upwiki.one/wiki/Mozambique_tilapia

16. УкрАгроКонсалт: <http://www.ukragroconsult.com/data/news/perspektivy-selskogo-hozyaistva-vertikalnye-fermy-fermery-roboty->

akvaponika?searchterm=%D0%B0%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BF%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0

17. Amadori M. Fish, Lettuce and Food Waste Put New Spin on Aquaponics. *SUNY College of Environmental Science and Forestry* (July 5, 2011). <https://www.newswise.com/articles/fish-lettuce-and-food-waste-put-new-spin-on-aquaponics>

18. Fish & vegetable culture through aquaponics technology (এাকোয়াপনিং প্রযুক্তিতে মাছ-সবজি চাষ). In Bengali. *The Daily Janakantha*, January 28, 2011.

19. McMurtry M.R., Nelson P.V., Sanders D.C. (1988). Aqua-vegeculture systems. *International Ag-Sieve*, 1(3), 1988, article 7. <http://www.fadr.msu.ru/rodale/agsieve/txt/vol1/3/art7.html>

20. Білецький П.М. Овочівництво. Київ: Вища школа, 1970. 420 с.

21. Характеристика та вирощування салату посівного: <http://agroua.net/plant/catalog/cg-8/c-33/info/cag-59/>

22. Михайличенко Д.В., Пономарёв С.В., Куракин И.В. Современная генетически улучшенная порода тилляпии. *Вестник Астраханского государственного технического университета*. Серия: Рыбное хозяйство. 2015. № 2. С. 69-75.

23. Соколов В.Б., Фомичев А.М. Некоторые рыбоводные показатели молоди *Oreochromis mossambicus*, подращенной лотковым способом при разном уровне водообмена. *Сборник научных трудов «Интенсивная технология в рыбоводстве»*. Москва: ТСХА, 1989. С. 68-76.

24. *Integrated Agriculture-aquaculture: A Primer*. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food & Agriculture Org., 2001, Issue 407. 149 p.

25. Шалгимбаева С.М., Асылбекова С.Ж., Садвакасова А.К., Сармолдаева Г.Р., Кенжеева А.Н., Джумаханова Г.Б. Изучение влияния продукционных кормов на микробиоценоз органов тилляпии в установках замкнутого водообеспечения. *Вестник Астраханского государственного технического университета*. Серия: Рыбное хозяйство, 2016, № 3. С. 94-99.

26. Білецький П.М., Роман І.С. Овочівництво і плодівництво. 3-є видання, доповнене і перероблене. Київ: Вища школа, 1978. 448 с.

27. Усик Г.Є., Барабаш О.Ю. Овочівництво, 2-е видання, перероблене. Київ: Вища школа, 1988. 269 с.

28. Барабаш О.Ю. Овочівництво: підручник. Київ: Вища школа, 1994. 374 с.

29. Барабаш О.Ю., Федоренко В.С. Технологія виробництва овочів і плодів: підручник. Київ: Вища школа, 1993. 326 с.

30. Лавренко С.О., Пласкальна Є.І. Вирощування овочів в аквапонічних системах. *Еко Форум – 2021: збірка тез доповідей V спеціалізованого міжнародного Запорізького екологічного форуму, 14-16 вересня 2021 р.* / Запорізька міська рада, Запорізька торгово-промислова палата. Запоріжжя: Запорізька торгово-промислова палата, 2021. С. 132-133.

31. Боронеекая О.И. Использование тилляпии (*Tilapia*) в мировой и отечественной аквакультуре. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*, 2012, № 1. С. 164-173.

32. Завьялов А.П. Выращивание тилляпии в установке с замкнутым циклом водоснабжения при различных способах кормления: Автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата сельскохозяйственных наук. Специальность 06.02.04 – Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства. Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева. Москва, 2001. 28 с.

33. Привезенцев Ю.А. Тилляпии (систематика, биология, хозяйственное использование). Москва: ООО «столичная типография», 2008. 80 с.

34. Соловьева Л.М., Ильин А.И., Баранов С.А. Зависимость рыбопродуктивности прудов от уровня их биогенного загрязнения и биологического самоочищения. *Доклады МОИП за I полугодие 1974 г.* Москва: МГУ, 1976. С. 24-29.

35. Спотт С. Содержание рыбы в замкнутых системах. Москва: Легкая и пищевая промышленность (репринт оригинального издания (издательство «Легкая и пищевая промышленность», 1983 год). Москва: ЁЁ Медиа, 2012. 192 с.

36. Козлова Т.В., Козлов А.И., Бубырь И.В., Райлян Н.М., Шоломицкий В.П. Перспективы выращивания товарной тилляпии в условиях Припятского Полесья. *Веснік Палескага дзяржаўнага універсітэта. Серыя прыродазнаўчых навук: навучна-практычны журнал*, 2014, № 1. С. 38-43.

37. Лавровский В.В., Завьялов А.П. Рыбоводная установка. *Рыбоводство и рыболовство*, 1999, № 2. С. 13.

38. Fish farming in a high-rise world. BBC News (April 30, 2012). <https://www.bbc.com/news/av/world-us-canada-17861710>

39. Chervinski J. On the spawning of *Tilapia nilotica* in brackish water during experiments in concrete tanks. *Bamidgeh*, 1961, 13. P. 71-74.

40. Chervinski J., Lahav M. The effect of exposure to low temperature on fingerlings of local tilapia (*Tilapia aurea*) and imported tilapia (*Tilapia vul-kani*) and *Tilapia nilotica* in Israel. *Bamidgeh*, 1976, 28. P. 25-29.

41. Rakocy J.E., Shultz Ch.R., Bailey D.S., Thoman E.S. Aquaponic production of tilapia and basil: Comparing a batch and staggered cropping system. *Acta Horticulturae. International Society for Horticultural Science*, 2004. № 648. P. 1-15.

42. Kelly H.D. Preliminary studies on *Tilapia mossambica* Peters relative to experimental pond culture. *Proceedings of the 10th Annual Conference Southeastern Association of Game and Fish Commissioners*, 1957. P. 139-149.

43. Wangead C., Geater A., Tansakul R. Effect of acid water on survival and growth rate of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *The second international symposium on tilapia in aquaculture*. Bangkok, Thailand, 1988. P. 433-437. <http://pubs.iclarm.net/libinfo/Pdf/Pub%20CP6%2015.pdf>

44. Fox B.K., Howerton R., Tamaru C.S. Construction of Automatic Bell Siphons for Backyard Aquaponic Systems. College of Tropical agricultural and human resources, University of Hawaii at Manoa. Biotechnology, 2010. P. 1-11. <https://www.ctahr.hawaii.edu/oc/freepubs/pdf/bio-10.pdf>

Information about the authors:

Lavrenko Sergiy Olegovych,

Candidate of Agriculture Sciences, Associate Professor,
Department of Agriculture
Kherson State Agrarian and Economic University
23, Sritenska str., Kherson, 73006, Ukraine

Kutishchev Pavlo Serhiiiovych,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Acting Head of the Department of Water Biological Resources
and Aquaculture
Kherson State Agrarian and Economic University
23, Sritenska str., Kherson, 73006, Ukraine

Lavrenko Nataliia Mykolayivna,

Candidate of Agriculture Sciences, Associate Professor,
Department of Land Management, Geodesy and Cadaster
Kherson State Agrarian and Economic University
23, Sritenska str., Kherson, 73006, Ukraine

ЕКОЛОГІЧНІ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВАНАДІЮ

Сушко О. О., Іскра Р. Я.

ВСТУП

Присутність забруднюючих речовин, у тому числі металів, у навколишньому середовищі становить загрозу як для здоров'я, так і для життя організмів. Ванадій (V) є багатовалентним окисно-відновним металом, який широко поширений та потрапляє в навколишнє середовище в основному через антропогенну діяльність, таку як промисловість, видобуток корисних копалин, спалювання викопного палива та внесення добрив, і створює серйозні проблеми для рослин, тварин і здоров'я людини¹.

Ванадій надходить в організм людини через шлунково-кишковий тракт або дихальну систему. Елемент транспортується з крові у тканини в основному трансферином, однак і інші білки сироватки, такі як альбумін, гемоглобін та імуноглобулін, а також низькомолекулярні ліганди – лактат і цитрат, також можуть брати участь у його транспортуванні кров'ю. З крові Ванадій переноситься до печінки, нирок, серця, селезінки, мозку і кісток². Остаточне виведення абсорбованого Ванадію відбувається через сечу. В організмі людини він перебуває в основному у ступені окислення +5 або +4. Поглинання елемента клітиною відбувається через опосередкований рецепторами ендоцитоз білків, які зв'язують Ванадій (трансферин, альбумін), фосфатні чи сульфатні йонні канали, або мембранні цитратні транспортери. Відновники, такі як глутатіон, аскорбінова кислота або NADH, перетворюють п'ятивалентний Ванадій у чотиривалентний (ванадил), що

¹ Altaf M. M., Diao X., Shakoor A., Imtiaz M., Atique-ur-Rehman, Altaf M. A., Latif L.U. Delineating Vanadium (V) Ecological Distribution, Its Toxicant Potential, and Effective Remediation Strategies from Contaminated Soils. *J. Plant. Nutr. Soil. Sci.* 2022. V 22. P. 121–139.

² Trevino S., Díaz A., Sánchez-Lara E., Sanchez-Gaytan B. L., Perez-Aguilar J. M., González-Vergara E. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019. 188(1). P. 68–98. doi: 10.1007/s12011-018-1540-6.

вважається основним ступенем окислення цього елемента в клітині. Водночас такі окислювачі, як NAD^+ , O_2 і O_2^{2-} , можуть окислювати ванадил назад до ванадату.

Ванадій, будучи повсюдно поширеним у ґрунті, сирій нафті, воді та повітрі, він також відіграє певну роль у біологічних системах і є важливим елементом для більшості живих істот. Існує також кілька груп організмів, які накопичують Ванадій, використовуючи його у своїх біологічних процесах. Оскільки він є біологічно важливим елементом, не дивно, що багато терапевтичних препаратів на основі Ванадію були запропоновані для лікування деяких типів захворювань³.

Сполуки Ванадію, зокрема органічні похідні, були запропоновані для лікування цукрового діабету (ЦД), раку та захворювань, які викликані паразитами. У клітинах, частково завдяки подібності ванадату та фосфату, сполуки Ванадію активують численні сигнальні шляхи та фактори транскрипції; це посилює застосування терапевтичних засобів на основі Ванадію. Тим не менш, ця неспецифічна біологічна активність також може спричинити кілька шкідливих побічних ефектів, оскільки через реакції типу Фентона або реакції з атмосферним O_2 , також можуть генеруватися активні форми Оксигену (АФО), тим самим спричиняти окислювальний стрес із усіма його наслідками. Незважаючи на це, потенціал сполук Ванадію при лікуванні різних захворювань, зокрема пухлинних та паразитарних, залишається перспективним.

1. Вплив сполук Ванадію на навколишнє середовище

Забруднення навколишнього середовища Ванадієм є серйозною проблемою. Його токсичність значною мірою залежить від природи сполуки, в якій він перебуває. Елемент зустрічається у різних ступенях окиснення (переважно від -1 до +5), але найпоширенішими є тривалентна, чотиривалентна та п'ятивалентна форми.

Концентрація Ванадію у верхніх шарах земної кори в деяких областях є подібною до концентрації Цинку та Нікелю. Однак через нерівномірний розподіл Ванадію в земній корі, його вміст важко оцінити, зазвичай вважається, що він дорівнює приблизно 150 mg kg^{-1} (приблизно 0,019% земної кори). Ванадій є відносно поширеним у

³ CostaPessoa J., Etcheverry S., Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord. Chem. Rev.* 2015. V. 301. P. 24–48. doi: 10.1016/j.ccr.2014.12.002.

вихідних скельних породах ґрунтів, підземних водах, викопному паливі та живих організмах ⁴.

Антропогенні викиди від викопного палива, особливо в результаті тривалого спалювання кам'яного вугілля або сирової нафти, спричиняють підвищення рівня Ванадію у більшій мірі, ніж у випадку з будь-якими відомими природними джерелами. Крім того, під час спалювання вугілля підвищений рівень V_2O_5 викидається в атмосферу разом із дрібними частинками та стає токсичним для тварин і людей у концентраціях, що перевищують 1 мг/л⁵. Це призводить до патологічних змін в організмі, таких як вазоконстрикції судин, порушення серцевої діяльності, застійні явища та крововиливи у легенях і корі надниркових залоз, ожиріння печінки, діареї, зневоднення, зменшення споживання їжі або втрати ваги.

Ванадій присутній в підземних водах по всьому світу, наприклад, у Сполучених Штатах, Канаді, Китаї та в деяких європейських країнах (Німеччина, Італія), залежно від геологічних умов, особливо, у вулканічних породах, які є геогенним джерелом Ванадію ⁶.

Концентрації Ванадію в питній воді можуть коливатися від 0,2 до понад 100 мкг/л. Незважаючи на те, що підвищений рівень Ванадію може мати негативні наслідки для здоров'я, у більшості країн нормативно-правові акти не містять рекомендацій щодо його концентрацій у питній воді. Однак Німецьке федеральне агентство з охорони навколишнього середовища встановило орієнтовне оптимальне значення – 4 мкг/л на основі токсикологічних досліджень на людях⁷. Встановлено також максимальну концентрацію Ванадію в питній воді – 20 мкг/л, що вказує на необхідність запровадження

⁴ Aihemaiti A., Jiang J., Li D., Liu N., Yang N., Meng Y. The interactions of metal concentrations and soil properties on toxic metal accumulation of native plants in vanadium mining area. *J. Environ. Manag.* 2018. 222. P. 216–226. doi: 10.1016/j.jenvman.2018.05.081.

⁵ Hanus-Fajerska E., Wiszniewska A., Kamińska I. A Dual Role of Vanadium in Environmental Systems – Beneficial and Detrimental Effects on Terrestrial Plants and Humans. *Plants (Basel)*. 2021. 10(6). 1110. doi: 10.3390/plants10061110.

⁶ Vasseghian, Y., Sadeghi Rad, S., Vilas-Boas, J. A., Khataee, A. A global systematic review, meta-analysis, and risk assessment of the concentration of vanadium in drinking water resources. *Chemosphere*. 2021. 267, 128904. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020>.

⁷ ATSDR. Toxicological Profile for Vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. September 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp58.p>

заходів для зменшення його вмісту у питній воді. Рекомендації ВООЗ щодо якості питної води не містять гранично допустимих норм цього елементу⁸. Вміст сполук Ванадію не регулюється в Сполучених Штатах Америки, хоча він внесений до списку забруднюючих речовин.

Ванадій легко поглинається з ґрунту корінням рослин, де він і залишається, лише невелика частина переноситься до надземних органів. Цей елемент при нижчих концентраціях стимулює певні фізіологічні процеси та покращує ріст і врожайність рослин. І навпаки, перевищення порогової межі демонструє біоаккумуляцію Ванадію в тканинах рослин, що є причиною пригнічення росту окремих їх частин, вплив на вміст хлорофілу, процеси фотосинтезу, а також викликає окислювальні пошкодження, розриви хромосом і аберації, порушення мінерального гомеостазу та метаболічних процесів⁹.

2. Фармакологічні властивості та біохімічні механізми дії Ванадію

Тривалий час Ванадій не вважався корисним елементом для людини, оскільки їжа, яку ми споживаємо щодня, містить надзвичайно низьку кількість елемента. Нещодавно Ванадій був визнаний корисним ультрамікроелементом для тварин та людей¹⁰. Петрушка та листові овочі, такі як салат і шпинат, а також спаржа, деякі злакові продукти (наприклад, житнє борошно), чорний перець і гриби є хорошими джерелами Ванадію в раціоні.

Ванадій є важливим елементом для нормального функціонування та розвитку клітин. Він проявляє позитивні ефекти при лікуванні мишачої лейкемії, пухлини Ерліха, аденокарциноми молочної залози мишей та карциноми легень, молочної залози та шлунково-кишкового тракту людини¹¹. Ванадій регулює деякі внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, при цьому, дуже низькі дози

⁸ WHO. Guidelines for drinking-water quality – fourth edition incorporating the first addendum. World Health Organization. 2017.

⁹ Roychoudhur A. Vanadium Uptake and Toxicity in Plants. *ScienceForecast. J. Agron. Crop. Sci.* 2020. V. 1. P. 1–5.

¹⁰ Gupta P.K., Vaswani S. Basic information about vanadium ‘ultra-trace-element or occasionally beneficial element’ and its various functions in animals: A review article. *J. Entomol. Zool. Stud.* 2020. V. 8. P. 645–653.

¹¹ Evangelou AM. Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002. V. 42(3). P. 249–265.

спричиняють позитивні ефекти на клітинному і субклітинному рівнях, тоді як більш високі дози є токсичними. Та до цих пір сполуки Ванадію не схвалені як лікарські засоби для клінічного використання.

У 1899 році, за 22 роки до відкриття інсуліну Бантінгом і Бестом, французькі лікарі, повідомили, що метаванадат натрію (NaVO_3), зі ступенем окиснення ванадію +5 ефективно покращує стан пацієнтів з діабетом шляхом зниження екскреція глюкози з сечею¹². Неможливо встановити причину, що спонукало для проведення такого ризикованого експерименту наприкінці XIX століття; однак, це можна краще зрозуміти, виходячи з того факту, що в той час Ванадієм лікували всі види захворювань і його називали «панацеєю», «еліксиром». Клінічний ефект Ванадію щодо метаболізму ліпідів і глюкози відомий з 1979 року¹³. Інсуліноподібні ефекти Ванадію були вперше продемонстровані у дослідженнях *in vivo*¹⁴ шляхом простого додавання ортованадату натрію (Na_3VO_4) до питної води щурам із стрептозоциновим діабетом. Аналогічно було продемонстровано позитивний захисний вплив ванадилсульфату (VOSO_4) на підшлункову залозу щурів з індукованим діабетом¹⁵. І це було причиною до зростання кількості експериментів, у яких в основному використовували VOSO_4 , Na_3VO_4 та NaVO_3 як потенційні протидіабетичні препарати. Слід також підкреслити, що сполуки Ванадію погано абсорбуються і викликають побічні ефекти, тому наші експериментальні дослідження ґрунтуються на синтезі нових похідних органічного Ванадію з кращими фізико-хімічними, фізіологічними та терапевтичними параметрами.

Біологічні та фармакологічні властивості Ванадію включають інсулініміметичну дію, антигіперліпідемічні та антигіпертензивні ефекти. Цей елемент має позитивний вплив у боротьбі з ожирінням, підвищенням афінності гемоглобіну до кисню та діуретичну дію.

¹² Lyonnet B, Martz X, Martin E. L'emploi thérapeutique des dérivés du vanadium. *Presse Med.* 1899. V. 1. P. 191–192.

¹³ Dubyak G.R., Kleinzeller A. The insulin-mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1980. V. 255(11). P. 5306–5312.

¹⁴ Heyliger C.E., Tahiliani A.G., McNeill J.H. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science.* 1985. V. 227(4693). P. 1474–1477.

¹⁵ Bolkent S., Bolkent S., Yanardag R., Tunalı S. Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. V. 70(2). P. 103–109.

Ванадій також покращує глюкозний і ліпідний гомеостаз шляхом зміни активності ключових ензимів гліколізу, глюконеогенезу і ліпогенезу. Також він здатний регулювати синтез глікогену, підвищувати поглинання та утилізацію глюкози. У дослідженні з моделюванням ЦД 1 типу за впливу Ванадію збільшувався вміст глікогену в скелетних м'язах і міокарді, що свідчить про поліпшення сигнального шляху інсуліну, пов'язаного з відновленням експресії GLUT-4, однак це залежало від підібраної терапевтичної дози¹⁶.

Ванадій проявляє високу спорідненість до ферумвмісних протеїнів і, отже, взаємодіє з внутрішньоклітинним феритином, який має високу здатність до зберігання Феруму.

Сполуки Ванадію імітують дію інсуліну за допомогою альтернативних сигнальних шляхів, які включають інгібування фосфотирозинфосфатаз, що призводить до збільшення фосфорилування субстрату інсулінового рецептора 1 (IRS-1), протеїнкінази В, кінази-3 глікогенсинтази, FOX-протеїнів FOXM1 та FOXO1 (англ. forkhead box protein) і взаємодії двох неінсулінових рецепторних тирозинкіназ¹⁷. Основною внутрішньоклітинною мішенню для Ванадію є фосфотирозинфосфатаза 1В, яка регулює процес фосфорилування між рецептором інсуліну та його субстратом IRS. Інгібування активності фосфотирозинфосфатази 1В дозволяє рецептору інсуліну залишатися активованим, тобто, зберігається фосфорилування тирозину IR-β¹⁸. В даному випадку Ванадій може зменшувати активність інгібіторного протеїну тирозинкінази. У здорових осіб рецептор та його субстрати фосфорилуються після зв'язування з інсуліном, але при ЦД 1 або 2 типу виникає недостатня або аномальна реакція клітинних рецепторів інсуліну на гормон, а отже, і на каскади сигнальної трансдукції.

¹⁶ Hiromura M, Nakayama A, Adachi Y, Doi M, Sakurai H. Action mechanism of bis(allixinato)oxovanadium(IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007. V. 12(8). P. 1275–1287. doi:10.1007/s00775-007-0295-x.

¹⁷ Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., et al. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab. Brain. Dis.* 2017. V. 32(3). P. 779–788. doi:10.1007/s11011-017-9967-6.

¹⁸ Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018. V. 98(4). P. 2133–2223. doi:org/10.1152/physrev.00063.2017.

Ліпогенез природним шляхом контролює рівень глюкози, стимулює біосинтез триацилгліцеролів в печінці, що залежить від правильної сигналізації інсуліну. Однак, при гіперглікемії виникає резистентність до інсуліну, цукровий діабет, ожиріння, стан дисліпідемії, гіпертригліцеролемія та порушення балансу між ліпогенезом та ліполізом. Однак, у тварин, які отримували лікування ванадил сульфатом, відзначено нормалізацію ліполізу в ізольованій жировій тканині¹⁹. Крім того, метаванадат натрію і ванадил сульфат знижували рівень холестеролу в плазмі крові людей без зміни фракцій вільних жирних кислот та триацилгліцеролів²⁰. Показано, що ванадат знижує рівень загального і вільного холестеролу в осіб, що може бути обумовлено інгібуванням етапів біосинтезу холестеролу. У виділених гепатоцитах і адипоцитах метаванадат натрію модулював ліпідний обмін, стимулюючи ліпогенез і пригнічуючи ліполітичну активність²¹.

В основі механізмів дії Ванадію запропоновані шляхи регулювання мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) (англ. mitogen-activated protein kinase). МАРКs – це збірна група протеїнів, яка містить три родини протеїнкіназ: p38, JNK/SAPK (c-Jun-N-terminal kinase/Stress activated protein kinase, протеїнкіназа, що активується за умов стресу) та ERK (англ. extracellular signal regulated kinase, кіназа, що регулюється позаклітинними сигналами). МАРК індують клітинні реакції, включаючи проліферацію, диференціацію, зупинку клітинного циклу та апоптоз²².

¹⁹ Esbak H., Enyedy E.A., Kiss T., Yoshikawa Y., Sakurai H., Garribba E., et al. Aminoacid-derivatised picolinatooxidovanadium (IV) complexes: characterization, speciation, and ex vivo insulin-mimetic potential. *J. Inorg. Biochem.* 2009. V. 103(4). P. 590–600. doi:10.1016/j.jinorgbio.2008.11.001.

²⁰ Ahmadi-Eslamloo H., Moosavi S.M.S, Dehghani G.A. Cerebral ischemia-reperfusion injuries in vanadyl-treated diabetic rats. *Iran J. Med. Sci.* 2017. V. 42(6). P. 544–552.

²¹ Zarqami A., Ganjkanlou M., Zali A., Rezayazdi K., Jolazadeh A.R. Effects of vanadium supplementation on performance, some plasma metabolites and glucose metabolism in Mahabadi goat kids. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)* 2018. V. 102(2). P. 972–977. doi:10.1111/jpn.12833.

²² Raman M., Chen W., Cobb M.H. Differential regulation and properties of МАРКs. *Oncogene.* 2007. V. 26(22). P. 3100–3112.

Також є свідчення про позитивну регулюючу роль ERK1/2 у глюкозо стимулюючій секреції інсуліну та виживанні β -клітин²³.

Найважливішу свою роль JNK відіграють у патогенезі станів, які супроводжуються порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну, зокрема стану ожиріння, метаболічного синдрому, інсуліно-резистентності, діабету та його ускладнень. Лікування Ванадієм суттєво пригнічує фосфорилування JNK, що відіграє ключову роль у резистентності до інсуліну при ЦД 2 типу. Тобто, посилення механізму дії інсуліну передбачає взаємодію сполук Ванадію з JNK²⁴.

Невелика генерація АФО пов'язана з трансдукцією інсулінового сигналу. Таким чином, сполуки Ванадію могли стимулювати вироблення невеликих кількостей АФО і посилювати інсулінову сигналізацію. Інсулін-міметична активність спостерігалась у сполуках оксованадію через генерування АФО. Однак, якщо генерація АФО є занадто високою, може відбутися зниження інсулінової сигналізації і може бути втрачена активність гормону. Проте сам Ванадій може викликати оксидативний стрес на клітинному рівні, зазвичай через надмірно високі дози введення елемента (вище 5,0 мг/кг)²⁵.

3. Вплив цитрату ванадію на антиоксидантний захист в організмі

Мікроелементи, які присутні в організмі у невеликих кількостях є необхідними для виконання конкретних функцій. Вони найчастіше функціонують як важливі кофактори ензимів і таким чином допомагають підтримувати основні метаболічні реакції (гліколіз, цикл лимонної кислоти, обмін ліпідів і амінокислот), необхідні для підтримки виробництва енергії та життя. Слід відмітити, що навіть помірний дефіцит мікроелементів може призвести до серйозних хворобливих станів.

²³ Kalwat M.A., Thurmond D.C. Signaling mechanisms of glucose-induced F-actin remodeling in pancreatic islet beta cells. *Exp. Mol. Med.* 2013. 45:e37. doi:10.1038/emm.2013.73.

²⁴ Huang M., Wu Y., Wang N., Wang Z., Zhao P., Yang X. Is the hypoglycemic action of vanadium compounds related to the suppression of feeding? *Biol. Trace Elem. Res.* 2014. V. 157(3). P. 242–248. doi:10.1007/s12011-013-9882-6.

²⁵ Matsugo S., Sugiyama H., Nishimoto Y., Misu H., Takamura T., Kaneko S., et al. Cytotoxicity and enhancement of the insulin signaling pathway induced by peroxidovanadium(V) complexes. *Inorg. Chim. Acta.* 2014. V. 420. P. 53–59. doi:10.1016/j.ica.2014.01.035.

З 1980-х років Ванадій та його сполуки почали інтенсивно досліджуватися як складовий елемент медичних засобів. Ванадій має здатність змінювати окисно-відновний потенціал в живому організмі і може проявляти позитивний або негативний вплив на загальний антиоксидантний захист. Цей механізм дуже мінливий і залежить від ступеня окиснення, дози, типу лігандів, присутності вітаміну С, токоферолу та інших. Оскільки оксидативний стрес виникає за розвитку багатьох захворювань, застосування антиоксидантів є важливим в їх терапії. Взаємодії Ванадію з антиоксидантами, такими як відновлений глутатіон або супероксиддисмутаза, відбувається за чітко визначеним механізмом, що може відобразити окисно-відновні властивості Ванадію.

У наших дослідженнях використовували цитрат ванадію, отриманого за допомогою методу аквананотехнології на базі ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології» (Україна, Київ). Цитратна сполука Ванадію є найбільш перспективною органічною формою щодо збагачення харчових продуктів для людей та тварин. Альтернативною хімічного методу синтезу сполук металів з органічними кислотами (зокрема, лимонною кислотою) запропоновано метод їх отримання за допомогою аквананотехнології^{26 27}.

Дослідження проведені на білих лабораторних щурах, які перебували в умовах віварію Інституту біології тварин НААН, масою тіла від 100 до 120 г. Щурі розділені на 5 груп (одна контрольна і 4 дослідні групи) по 8 тварин в кожній. У тварин усіх дослідних груп на тлі 24-ох годинного голодування була викликана експериментальна гіперглікемія (ГГ) шляхом внутрішньоочеревинного введення 5% розчину моногідрат алоксану («Синбіас») у кількості 150 мг/кг маси тіла. Крім цього, дослідним щурам II групи давали пити чисту воду без добавок, а тваринам III, IV і V груп протягом місяця до питної води додавали розчин цитрату ванадію в кількостях 0,125, 0,5 і 2,0 мкг V/мл води.

²⁶ Косінов М.В., Каплуненко В.Г., винахідники; Косінов М.В., Каплуненко В.Г., патентовласники. Спосіб отримання карбоксилатів металів “Нанотехнологія отримання карбоксилатів металів”. Патент України № 38391. 2009 січ. 12.

²⁷ Косінов М.В., Каплуненко В.Г., винахідники; Косінов М.В., Каплуненко В.Г., патентовласники. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів “Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів”. Патент України № 29856. 2008 січ. 25.

На 40 добу досліджень тварин виводили з експерименту шляхом декапітації за введення тіопенталу натрію. Експерименти на тваринах проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Матеріалом для дослідження була кров щурів, де визначали активність ензимів антиоксидантного захисту.

Під час дослідження у тварин I групи (контроль) показник глюкози коливався в межах 6,0–6,9 ммоль/л. Концентрація глюкози у щурів II групи зростала з $6,7 \pm 0,2$ на початку досліджу до $15,1 \pm 0,6$ ммоль/л на 40-у добу досліджу. Порівняно до показників у тварин контрольної групи концентрація глюкози зростала на 32-у добу на 112,6 %, 36-у добу – на 148,9 % та 40-у добу – на 149,0 % ($P < 0,05$) (рис. 1).

Підвищений показник глюкози в крові дослідних щурів знижувався за впоювання розчину цитрату ванадію. На 36-у добу концентрація глюкози знижувалася на 8,8 % порівняно до показника у тварин II групи ($P < 0,05$) за використання цитрату ванадію в дозі 0,125 мг V/мл. На 40-у добу за впливу сполуки Ванадію в дозі 0,5 мг V/мл показник глюкози знижувався на 12,4 % порівняно до показника II групи ($P < 0,05$). За дії цитрату ванадію в дозі 2,0 мг V/мл води концентрація глюкози знижувалась відносно показника у тварин II групи, однак дані невірогідні. Такі результати ймовірно пов'язані з можливим впливом Ванадію на посилення синтезу інсуліну, покращення його зв'язування з рецепторами на поверхні клітин та відновлення поглинання глюкози клітинами. Це підтверджує, що сполуки Ванадію впливають на вміст глюкози в крові тварин з гіперглікемією, що може бути пов'язаний з тим, що Ванадій імітує дію інсуліну. Ванадій впливає на клітинну регуляцію глюкози через ряд механізмів: підвищення глікогенезу печінки, інгібування виходу глюкози та активацію транспорту глюкози в клітини жирової тканини та скелетних м'язів²⁸.

²⁸ Soveid M., Dehghani G.A., Omrani G.R. Long-term efficacy and safety of vanadium in the treatment of type 1 diabetes. *Arch. Iran. Med.* 2013. V. 16(7). P. 408–411. doi:013167/AIM.009.

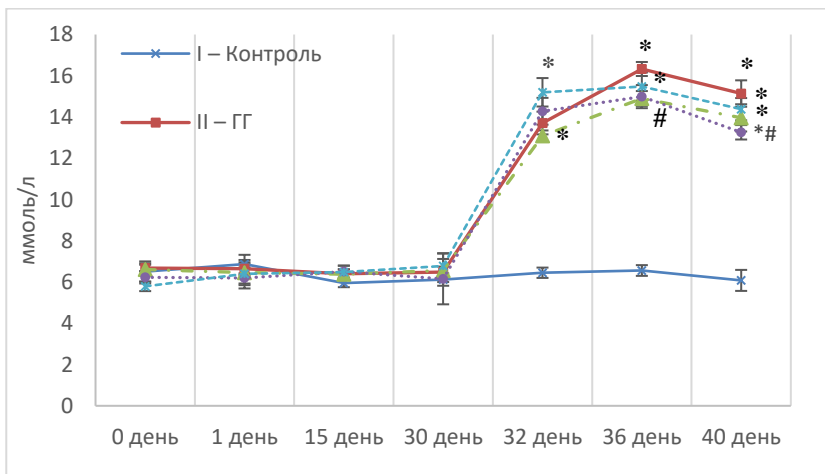


Рис. 1. Зміни концентрації глюкози у крові щурів з гіперглікемією та за впливу цитрату ванадію ($M \pm m$, $n = 7-8$)

Примітка тут і далі: * – різниця вірогідна, порівняно з I групою (контроль), $P < 0,05$; # – різниця вірогідна, порівняно з II групою, $P < 0,05$.

Гіперглікемія викликає оксидативний стрес в основному за рахунок посиленої продукції мітохондріальних АФО, неензиматичного глікозилювання протеїнів і автоокислення глюкози²⁹. Було відзначено, що за гіперглікемії разом з підвищеною генерацією АФО, порушується утворення ендогенних антиоксидантів, а саме супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази, відновленого глутатіону, аскорбінової кислоти та вітаміну Е. Оксидативний стрес при гіперглікемії співіснує зі зниженням функціонування антиоксидантної системи, що може збільшити шкідливий вплив вільних радикалів. Скоординована ж дія ензимів антиоксидантного захисту підтримує рівень АФО в межах фізіологічної норми.

Супероксиддисмутаза (СОД) є першим ензимом антиоксидантного захисту, ліквідує супероксидний радикал шляхом перетворення його в H_2O_2 і молекулярний кисень. СОД існує в декількох формах, одна з яких містить Манган і знаходиться в мітохондріальній матриці, а інша, що містить Купрум і Цинк – у цитоплазмі. Встановлено, що СОД активність у крові та тканинах

²⁹ Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001. V. 414. P. 813–820. doi:10.1038/414813a.

щурів з гіперглікемією вірогідно знижувалась. Таке зниження активності може бути результатом інактивації H_2O_2 або глікації ензиму, що трапляється за гіперглікемії. Зниження СОД активності може призвести не тільки до збільшення радикалів супероксиду, але й до підвищення інших АФО та інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів при ЦД. Початкова стадія даного захворювання призводить до збільшення утворення АФО та виснаження АТФ внаслідок його підвищеної конверсії в аденозинмонофосфат, аденозин, інозин, гіпоксантин. Ксантиноксидаза в присутності Оксигену перетворює гіпоксантин в ксантин і сечову кислоту, що супроводжується формуванням супероксиду. Також гіперглікемія сприяє оксидативному стресу в силу того, що моносахариди і проміжні продукти гліколізу можуть генерувати окиснювальні субстрати. Глюкоза може енолізувати і тим самим знижувати рівень молекулярного Оксигену у фізіологічних умовах за присутності перехідних металів³⁰.

СОД активність в еритроцитах тварин зменшувалась в усіх дослідних групах відносно І групи та дещо зростала відносно показника ІІ групи, однак зміни були невірогідні. Зниження СОД активності в еритроцитах тварин із гіперглікемією очевидно зумовлено накопиченням H_2O_2 , який викликає інактивацію ензиму (таб. 1).

Таблиця 1

Супероксиддисмутази та каталазна активність в еритроцитах крові щурів з гіперглікемією та за впливу цитрату ванадію ($M \pm m, n = 7$)

Групи тварин	Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну	Каталаза, ммоль H_2O_2 /хв×мг протеїну
I – Контроль	45,41±2,31	6,84±0,24
II – ГГ	31,17±1,13	7,29±0,28
III – ГГ + 0,125 мкг V/мл води	40,89±1,81	8,15±0,49
IV – ГГ + 0,5 мкг V/мл води	40,92±2,47	8,03±0,88
V – ГГ + 2,0 мкг V/мл води	37,57±2,71	8,22±0,32

Примітка: * – різниця вірогідна, порівняно з І групою (контроль), $P < 0,05$; # – різниця вірогідна, порівняно з ІІ групою, $P < 0,05$.

³⁰ Hisalkar P.J., Patne A.B., Fawade M.M., Karnik A.C. Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients. *Biology and Medicine*. 2012. V. 4(2). P. 65–72.

Каталаза є ензимом, який каталізує відновлення пероксиду гідрогену і захищає тканини від високореакційних гідроксильних радикалів. Високий рівень пероксиду гідрогену має шкідливий вплив на протеїни, ДНК і ліпіди, а його накопичення призводить до ускладнень у перебігу ряду захворювань. Каталазна активність підвищувалась у тварин II–IV груп стосовно контрольної групи, однак зміни також були невірорідними.

Глутатіонова система є універсальною та однією з найважливіших систем, яка забезпечує відновними еквівалентами реакції окиснення та знешкодження продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Глутатіонредуктаза (ГР) є ензимом, залежним від NADPH, активність якого пригнічується у разі накопичення окисненої форми нуклеотиду. Тому причиною зменшення ГР активності в еритроцитах тварин II групи на 68,3 % може бути зниження вмісту NADPH, утвореного в Г-6-ФДГ-ній реакції. Причиною інактивації ензимів за гіперглікемії може бути також глікозилювання їхніх молекул. Нормальне функціонування у клітині NADPH-залежної ГР залежить від інтенсивності відновлення ензимом окисненого глутатіону та його надходження з цитозолу. Збільшення ГР активності в еритроцитах тварин III (на 155,8 %), IV (на 185,5 %) і V (на 72,5 %) груп порівняно з показником II групи ($P < 0,05$). Таке зростання активності за дії цитрату ванадію очевидно зумовлено достатньою кількістю внутрішньоклітинних запасів NADPH, що свідчить про збільшення в умовах окислативного стресу за гіперглікемії активності NADPH-генерувальних ензимів (табл. 2).

Крім КАТ і СОД, у захисті тканин від АФО бере участь ще один ензим – глутатіонпероксидаза (ГПО), що відновлює пероксид гідрогену та органічні гідропероксида до нетоксичних продуктів.

Результати проведених досліджень показали, що ГПО активність в еритроцитах тварин II і III груп зростала порівняно з контрольним показником на 30,6 і 26,9 % відповідно. За впливу цитрату ванадію ГПО активність знижувалася в еритроцитах тварин IV і V груп, відповідно на 31 і 32 %, стосовно показників у тварин II групи ($P < 0,05$). Ймовірно, сполука Ванадію може відновити активність ензимів поліолового шляху та мати прооксидантний вплив.

Гіперглікемія сприяє активації сорбітолового шляху обміну глюкози, що, поряд з активацією NADPH-оксидази, призводить до виснаження цитозольного рівня NADPH і внаслідок цього –

зниження рівня відновленого глутатіону (ВГ)³¹. Глутатіон є трипептидом, який зазвичай присутній внутрішньоклітинно у високих концентраціях і становить основну редукційну здатність цитоплазми. Як відомо, він захищає клітинну систему від токсичних ефектів ПОЛ.

Таблиця 2

Активність ензимів глутатіонової ланки та вміст відновленого глутатіону в еритроцитах крові щурів з гіперглікемією та за впливу цитрату ванадію (M±m, n = 7–8)

Групи тварин	Глутатіон-редуктаза, мкмоль NADPH/хв×мг протеїну	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль GSH/хв×мг протеїну	Відновлений глутатіон, мкмоль/мл
I – Контроль	4,36±0,48	65,95±3,18	0,36±0,03
II – ГГ	1,38±0,28*	86,13±7,07*	0,33±0,04
III – ГГ + 0,125 мкг V/мл води	3,53±0,46#	83,68±4,93*	0,32±0,02
IV – ГГ + 0,5 мкг V/мл води	3,94±0,50#	59,47±6,37#	0,38±0,04
V – ГГ + 2,0 мкг V/мл води	2,38±0,23*#	58,59±1,09*#	0,45±0,03#

Примітка: * – різниця вірогідна, порівняно з I групою (контроль), P<0,05; # – різниця вірогідна, порівняно з II групою, P<0,05.

Варто зазначити, що ВГ є основним антиоксидантом еритроцитів; він відіграє роль коензиму при відновленні метгемоглобіну у функціонально активний гемоглобін. Крім того, за його участю здійснюється детоксикація цілої низки токсичних сполук, ксенобіотиків, а також H₂O₂ і гідропероксидів ліпідів, які утворюються в реакціях взаємодії АФО з ненасиченими жирними кислотами мембран еритроцитів³². Таким чином, ВГ відіграє важливу роль у збереженні функціональних характеристик мембран еритроцитів.

³¹ Sozmen E.Y., Sozmen B., Delen Y., Onat T. Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Arch. Med. Res.* 2001. V. 32(4). P. 283–287.

³² Феденко Г.Д., Просоленко К.О. Атрофічний гастрит: механізми виникнення, окремі питання діагностики та оборотності розвитку. *Сучасна гастроентерологія*. 2007. В. 43(2). С. 7–13.

Нами виявлене незначне зниження вмісту ВГ в еритроцитах тварин II і III груп стосовно контрольної, що, очевидно, свідчить про його інтенсивне використання у реакціях детоксикації активних форм Оксигену за гіперглікемії. Крім цього, підвищена секреція ФНО- α , яка виникає за гіперглікемії, може зумовлювати пригнічення синтезу відновленого глутатіону³³. Зниження ГР активності та вмісту ВГ за гіперглікемії зумовлює накопичення (GSSG) окисненого глутатіону, що може призвести до дисбалансу антиоксидантної системи. GSSG утворює змішані дисульфідні з тіолвмісними ензимами, що порушує їхню активність³⁴.

У V групі тварин за дії цитрату ванадію вміст ВГ зростав на 36,4 % порівняно до показника у тварин II групи ($P < 0,05$), що може свідчити про інтенсивність його синтезу за рахунок збільшення ГР активності.

ВИСНОВКИ

За результатами нашого дослідження були встановлені основні екологічні, фармакологічні та біохімічні властивості Ванадію. Цьому хімічному елементу приділяють багато уваги через його токсичність та активне використання у промисловості. Вже сьогодні людська діяльність сильно впливає на глобальний біогеохімічний цикл Ванадію, і цей вплив, ймовірно, посилюватиметься. Однак, Ванадій є також мікроелементом, який задіяний у запобіганні патогенезу деяких захворювань. Однією із причин багатьох захворювань є виникнення оксидативного стресу на тлі порушень метаболізму, зокрема вуглеводного обміну та виявлення гіперглікемії. Профілактика та лікування цих станів потребують нових засобів з різними механізмами дії. В останні роки було встановлено, що ряд неорганічних сполук Ванадію імітують ефекти інсуліну. Однак особливий інтерес викликає застосування карбоксилатів, що синтезовані методом нанотехнології, адже вони мають низку переваг. Ці сполуки мають високу біологічну активність, нетоксичні, посилюють функції травлення, активність низки ензимів, вітамінів, тому добре засвоюються організмом і використовуються в обмінних

³³ Хаврона О.П. Порушення функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка, печінці та еритроцитах щурів при експериментальній виразковій хворобі. *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія*. 2015. В. 1. С. 26–31.

³⁴ Лановець І.І., Тимченко А.С., Цугорка Т.М. Глутатіон і оксидативний стрес. *Гематологія і переливання крові*. 2012. В. 36(1). С. 168–77.

процесах. Тому дослідження біохімічних механізмів дії карбоксилатів Ванадію необхідні для того, щоб оцінити їхню функціональну роль за умов запобігання розвитку захворювань, в т.ч. гіперглікемії.

Встановлено, що застосування сполук Ванадію впливає на функціонування антиоксидантної системи у тварин з гіперглікемією. Зокрема, було виявлено, що за впливу цитрату ванадію в еритроцитах тварин з гіперглікемією знижувалася СОД активність та зростала КАТ активність. Також встановлено, що дія цитрату ванадію зумовлювала зниження ГПО в еритроцитах та, очевидно, може відновлювати активність ензимів поліолового шляху. Однак ГР активність та вміст ВГ в еритроцитах тварин з гіперглікемією за дії цитрату ванадію – зростали. Очевидно, Ванадій як можливий інсулін-міметик й антиоксидант має здатність виступати акцептором вільних радикалів і, відповідно, зменшувати оксидативний стрес в еритроцитах за гіперглікемії, що супроводжується стабілізацією активності ензимів антиоксидантного захисту.

Ці результати досліджень щодо використання цитратів ванадію у встановлених дозах можуть знайти застосування при розробці нових підходів у створенні терапевтичних засобів для профілактики та лікування гіперглікемічного стану. Оскільки цей мікроелемент може сприяти репарації β -клітин підшлункової залози, які зазнають суттєвих змін, тим самим підвищуючи рівень інсуліну, а також посилюючи його дію.

АНОТАЦІЯ

Ванадій як елемент зі змінною валентністю може по-різному впливати на стадії окиснення в живому організмі, змінюючи при цьому загальний оксидативний захист. Механізм його дії залежить від ступеня окиснення, дози, яку застосовують, типу ліганда й інших факторів. З'ясовано, що вплив цитрату ванадію на метаболічні процеси в організмі щурів із гіперглікемією залежить від досліджуваних доз і реалізується через безпосередню дію на конкретні мішені, якими є окремі ланки вуглеводного обміну, а також антиоксидантна система в еритроцитах щурів. Доведено, що вплив цитрату ванадію призводив до зниження концентрації глюкози в крові тварин із гіперглікемією. Також встановлено виражену антиоксидантну дію цитрату ванадію, про що свідчить нормалізації СОД, КАТ, ГР та ГПО активності та вмісту ВГ в еритроцитах дослідних тварин. Результати досліджень щодо використання

цитратів ванадію у встановлених дозах можуть знайти застосування при розробці нових підходів у створенні терапевтичних засобів для профілактики та лікування гіперглікемії.

Література

1. Altaf M. M., Diao X., Shakoор A., Imtiaz M., Atique-ur-Rehman, Altaf M. A., Latif L.U. Delineating Vanadium (V) Ecological Distribution, Its Toxicant Potential, and Effective Remediation Strategies from Contaminated Soils. *J. Plant. Nutr. Soil. Sci.* 2022. V 22. P. 121–139.
2. Trevino S., Díaz A., Sánchez-Lara E., Sanchez-Gaytan B. L., Perez-Aguilar J. M., González-Vergara E. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019. 188(1). P. 68–98. doi: 10.1007/s12011-018-1540-6.
3. CostaPessoa J., Etcheverry S., Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord. Chem. Rev.* 2015. V. 301. P. 24–48. doi: 10.1016/j.ccr.2014.12.002.
4. Aihemaiti A., Jiang J., Li D., Liu N., Yang N., Meng Y. The interactions of metal concentrations and soil properties on toxic metal accumulation of native plants in vanadium mining area. *J. Environ. Manag.* 2018. 222. P. 216–226. doi: 10.1016/j.jenvman.2018.05.081.
5. Hanus-Fajerska E., Wiszniewska A., Kamińska I. A Dual Role of Vanadium in Environmental Systems – Beneficial and Detrimental Effects on Terrestrial Plants and Humans. *Plants (Basel)*. 2021. 10(6). 1110. doi: 10.3390/plants10061110.
6. Vasseghian, Y., Sadeghi Rad, S., Vilas-Boas, J. A., Khataee, A. A. global systematic review, meta-analysis, and risk assessment of the concentration of vanadium in drinking water resources. *Chemosphere*. 2021. 267, 128904. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020>.
7. ATSDR. Toxicological Profile for Vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. September 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp58.p>
8. WHO. Guidelines for drinking-water quality – fourth edition incorporating the first addendum. World Health Organization. 2017.
9. Roychoudhur A. Vanadium Uptake and Toxicity in Plants. *ScienceForecast. J. Agron. Crop. Sci.* 2020. V. 1. P. 1–5.
10. Gupta P.K., Vaswani S. Basic information about vanadium ‘ultra-trace-element or occasionally beneficial element’ and its various functions

in animals: A review article. *J. Entomol. Zool. Stud.* 2020. V. 8. P. 645–653.

11. Evangelou AM. Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002. V. 42(3). P. 249–265.

12. Lyonnet B, Martz X, Martin E. L'emploi thérapeutique des dérivés du vanadium. *Presse Med.* 1899. V. 1. P. 191–192.

13. Dubyak G.R., Kleinzeller A. The insulin-mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1980. V. 255(11). P. 5306–5312.

14. Heyliger C.E., Tahiliani A.G., McNeill J.H. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science.* 1985. V. 227(4693). P. 1474–1477.

15. Bolkent S., Bolkent S., Yanardag R., Tunali S. Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. V. 70(2). P. 103–109.

16. Hiromura M, Nakayama A, Adachi Y, Doi M, Sakurai H. Action mechanism of bis(allixinato)oxovanadium(IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007. V. 12(8). P. 1275–1287. doi:10.1007/s00775-007-0295-x.

17. Skalny A.V., Klimentko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., et al. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab. Brain. Dis.* 2017. V. 32(3). P. 779–788. doi:10.1007/s11011-017-9967-6.

18. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018. V. 98(4). P. 2133–2223. doi:org/10.1152/physrev.00063.2017.

19. Esbak H., Enyedy E.A., Kiss T., Yoshikawa Y., Sakurai H., Garribba E., et al. Aminoacid-derivatised picolinato-oxidovanadium(IV) complexes: characterization, speciation, and ex vivo insulin-mimetic potential. *J. Inorg. Biochem.* 2009. V. 103(4). P. 590–600. doi:10.1016/j.jinorgbio.2008.11.001.

20. Ahmadi-Eslamloo H., Moosavi S.M.S., Dehghani G.A. Cerebral ischemia-reperfusion injuries in vanadyl-treated diabetic rats. *Iran J. Med. Sci.* 2017. V. 42(6). P. 544–552.

21. Zarqami A., Ganjkanlou M., Zali A., Rezayazdi K., Jolazadeh A.R. Effects of vanadium supplementation on performance, some plasma metabolites and glucose metabolism in Mahabadi goat kids. *J. Anim.*

Physiol. Anim. Nutr. (Berl). 2018. V. 102(2). P. 972–977. doi:10.1111/jpn.12833.

22. Raman M., Chen W., Cobb M.H. Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene*. 2007. V. 26(22). P. 3100–3112.

23. Kalwat M.A., Thurmond D.C. Signaling mechanisms of glucose-induced F-actin remodeling in pancreatic islet beta cells. *Exp. Mol. Med.* 2013. 45:e37. doi:10.1038/emm.2013.73.

24. Huang M., Wu Y., Wang N., Wang Z., Zhao P., Yang X. Is the hypoglycemic action of vanadium compounds related to the suppression of feeding? *Biol. Trace. Elem. Res.* 2014. V. 157(3). P. 242–248. doi:10.1007/s12011-013-9882-6.

25. Matsugo S., Sugiyama H., Nishimoto Y., Misu H., Takamura T., Kaneko S., et al. Cytotoxicity and enhancement of the insulin signaling pathway induced by peroxidovanadium(V) complexes. *Inorg. Chim. Acta*. 2014. V. 420. P. 53–59. doi:10.1016/j.ica.2014.01.035.

26. Косінов М.В., Каплуненко В.Г., винахідники; Косінов М.В., Каплуненко В.Г., патентовласники. Спосіб отримання карбоксилатів металів “Нанотехнологія отримання карбоксилатів металів”. Патент України № 38391. 2009 січ. 12.

27. Косінов М.В., Каплуненко В.Г., винахідники; Косінов М.В., Каплуненко В.Г., патентовласники. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів “Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів”. Патент України № 29856. 2008 січ. 25.

28. Soveid M., Dehghani G.A., Omrani G.R. Long-term efficacy and safety of vanadium in the treatment of type 1 diabetes. *Arch. Iran. Med.* 2013. V. 16(7). P. 408–411. doi:013167/AIM.009.

29. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001. V. 414. P. 813–820. doi:10.1038/414813a.

30. Hisalkar P.J., Patne A.B., Fawade M.M., Karnik A.C. Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients. *Biology and Medicine*. 2012. V. 4(2). P. 65–72.

31. Sozmen E.Y., Sozmen B., Delen Y., Onat T. Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Arch. Med. Res.* 2001. V. 32(4). P. 283–287.

32. Федеєнко Г.Д., Просоленко К.О. Атрофічний гастрит: механізми виникнення, окремі питання діагностики та оборотності розвитку. *Сучасна гастроентерологія*. 2007. В. 43(2). С. 7–13.

33. Хаврона О.П. Порушення функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка, печінці та

еритроцитах щурів при експериментальній виразковій хворобі.
Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. 2015. В. 1. С. 26–31.

34. Лановець І.І., Тимченко А.С., Цугорка Т.М. Глутатіон і оксидативний стрес. Гематологія і переливання крові. 2012. В. 36(1). С. 168–77.

Information about the authors:

Sushko Olha Oleksandrivna,

Candidate of Biological Sciences,

Lecturer at the Department of Fundamental Discipline

Communal Institution of Higher Education of Lviv Regional Council

"Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy"

70, Doroshenko str., Lviv, 79000, Ukraine

Iskra Ruslana Yaroslavivna,

Doctor of Biological Sciences, Professor,

Professor at the Department of Human and Animal Physiology

Ivan Franko National University of Lviv

4, Hrushevskoho st., Lviv, 79005, Ukraine

ПОЛІХЛОРОВАНИ БІФЕНІЛИ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ ТА МЕТОДИ ЇХ ВИЗНАЧЕННЯ

Хижняк С. В., Войціцький В. М., Корнієнко В. І.

ВСТУП

Важливою проблемою сьогодення залишається забруднення довкілля екотоксикантами, що являє собою привнесення нових нехарактерних для довкілля фізико-хімічних і біологічних агентів або перевищення в досліджуваній період природного середньо-багаторічного рівня вмісту цих агентів, що може привести до негативних наслідків для біоти¹.

Серед чисельних різноманітних токсичних речовин природного чи антропогенного походження, які забруднюють об'єкти довкілля (повітря, воду, ґрунт і біоту), особливо небезпечними є сполуки, які віднесені Стокгольмською конвенцією 2001 р. до стійких органічних забрудників (СОЗ), так званої «брудної дюжини»². Вони здатні переноситися атмосферним повітрям із подальшим осадженням на різноманітних об'єктах, накопичуватись в живих організмах, що може мати значні негативні наслідки для здоров'я людини та довкілля.

Серед СОЗ одними з найбільш поширеними є група поліхлорованих біфенілів (ПХБ, англ. PCB) – це структурно та хімічно близькі сполуки до складу яких входять атоми Хлору. Група ПХБ, яка містить 209 конгенерів, у відповідності до токсикологічних властивостей, поділяється на: 1) діоксиноподібні ПХБ (ДП-ПХБ, англ. dl-PCB) – це 12 конгенерів, що мають просторову та електронну структуру, а також токсикологічні властивості, подібні поліхлорованим дибензо-*п*-діоксинам (ПХДД, англ. PCDD) та поліхлорованим дибензофуранам (ПХДФ, англ. PCDF); 2) інші ПХБ – недіоксиноподібні ПХБ (НДП-ПХБ, англ. ndl-PCB), не проявляють діоксиноподібну токсичність. Як забрудники ПХБ на

¹Жирнов В.В., Савченко Д.А. Біоконверсія відходів: підручник. К.: ДДП «Експо-Друк», 2017. С. 3.

²Стокгольмська конвенція про стійкі органічні забруднювачі. К.: СПД «Вальд», 2001. С. 4.

сьогодні ідентифікуються в тих же компонентах глобальної екосистеми, що і діоксини.

Моніторинг ПХБ у повітрі, воді та ґрунті є обов'язковим у багатьох країнах внаслідок їх високої небезпеки для довкілля та здоров'я населення. Для оцінки рівнів забруднення різних об'єктів використовуються санітарно-гігієнічні нормативи: гранично допустима концентрація (ГДК), максимально допустимий рівень (МДР), допустима добова доза (ДДД), допустима тижнева доза (ДТД). На даний час при оцінці стану довкілля та визначення вмісту ПХБ у повітрі, воді, ґрунті, біоті, продуктах харчування, кормах для тварин і питній воді провідна роль належить хроматографічним аналітичним методам.

1. Загальна характеристика поліхлорованих біфенілів як токсикантів

Поліхлоровані біфеніли (ПХБ, англ. PCB) відносяться до класу ароматичних сполук, що складаються з двох бензольних кілець, з'єднаних через між'ядерний зв'язок С–С і заміщених від одного до десяти атомами Хлору в *орто*-, *мета*- або *пара*- положеннях (рис. 1).

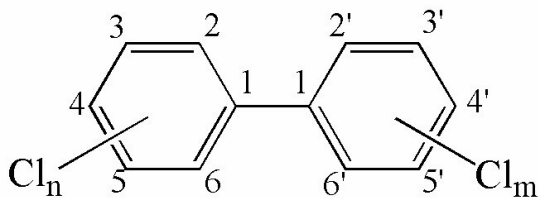


Рис. 1. Структурна формула поліхлорованих біфенілів

Примітка: положення атомів Хлору (Cl) показано схематично, їх кількість $n, m = 0-5$

Існує 209 індивідуальних конгенерів ПХБ, що відрізняються числом і положенням атомів Хлору в молекулі, які мають формулу $C_{12}H_{10-n}Cl_n$ (n – лежить в межах 0 – 10). Основні групи ПХБ: 1) *орто*-незаміщені (не містять атомів Хлору в *орто*-положенні); 2) *орто*-заміщені. Сполуки, що не містять атоми Хлору в *орто*-положеннях молекули (*орто*-незаміщені ПХБ), можуть мати енергетично найбільш вигідну планарну конфігурацію, зокрема ПХБ77, ПХБ12 та

ПХБ169 володіють високою діоксиноподібною токсичністю³. Сполуки з одним атомом Хлору в *орто*-положенні (*моно-орто*-заміщені ПХБ) мають відхилення від планарної конфігурації, а їх діоксиноподібна токсичність менша. На Рис. 2 представлена структура 12 ДП-ПХБ.

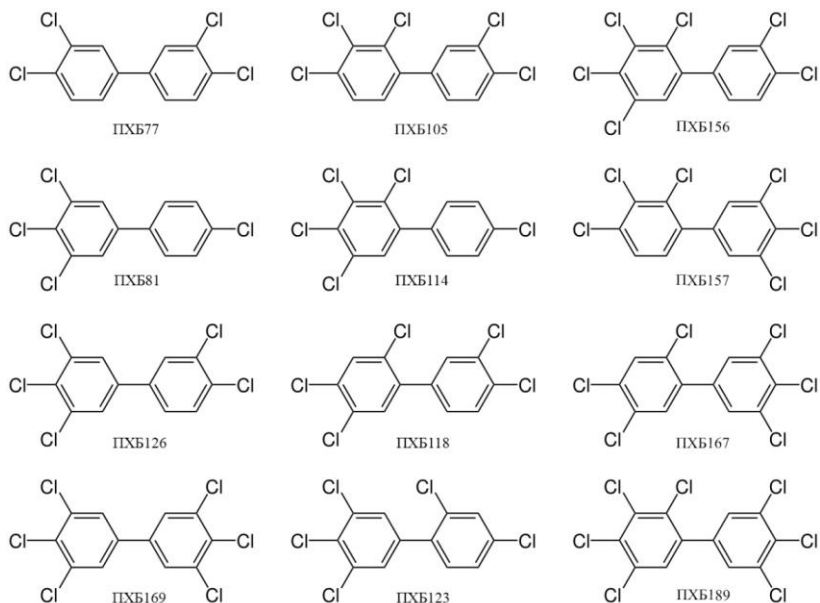


Рис. 2. Структурна формула 12 діоксиноподібних ПХБ

Примітка: ПХБ77–3,3',4,4'-тетрахлорбіфеніл; ПХБ105 – 2,3,3',4,4'-пентахлорбіфеніл; ПХБ156 – 2,3,3',4,4',5-гексахлорбіфеніл; ПХБ81 – 3,4,4',5-тетрахлорбіфеніл; ПХБ114 – 2,3,4,4',5-пентахлорбіфеніл; ПХБ157–2,3,3',4,4',5'-гексахлорбіфеніл; ПХБ126–3,3',4,4',5-пентахлорбіфеніл; ПХБ118 – 2,3',4,4',5-пентахлорбіфеніл; ПХБ167 – 2,3',4,4',5,5'-гексахлорбіфеніл; ПХБ169 – 3,3',4,4',5,5'-гексахлорбіфеніл; ПХБ123 – 2',3,4,4',5-пентахлорбіфеніл; ПХБ189 – 2,3,3',4,4',5,5'-гептахлорбіфеніл.

ПХБ з двома і більше атомами Хлору в *орто*-положенні молекули приймають глобулярну конфігурацію і володіють низькою токсичністю. Вони можуть спричинити нейротоксичні та

³McKinney J.D., Gottschalk K.E., Pedersen L. The polarizability of planar aromatic systems. An application to polychlorinated biphenyls (PCB's), dioxins and polyaromatic hydrocarbons. *J. Mol. Struct.* 1983. 105 (3-4). P. 433.

імунотоксичні ефекти, але у концентраціях, які набагато вищі, у порівнянні з діоксинами⁴.

ПХБ масово виробляли і використовували, починаючи з 30-х років минулого сторіччя. На сьогодні виробництво ПХБ практично повністю припинено у всьому світі. Незважаючи на поступове скорочення застосування ПХБ у господарській діяльності, вони продовжують забруднювати навколишнє середовище і, на даний час, ці токсичні продукти поширилися по всій Земній кулі.

ПХБ використовувалися як діелектричні рідини в трансформаторах і конденсаторах, теплоносії (у тому числі як холодоагенти), мастила, стабілізуючі добавки в гнучких полівінілхлоридних покриттях електричних проводів, як присадки до пестицидів, замазки, клеї, мастики, фарби.

Основні шляхи потрапляння ПХБ у довкілля пов'язані як з їх використанням, так і утилізацією, зокрема⁵:

- випаровування внаслідок застосування холодоагентів, фарб, лаків, клеїв, розчинників, пластифікаторів та наповнювачів у пластмасах;

- виділення при спалюванні побутових і промислових відходів, при займанні промислового обладнання (особливо масляних трансформаторів і конденсаторів, мастил тощо які містять ПХБ);

- витоки із промисловими відходами та звалищ (смітників).

Для всього живого небезпечні не тільки самі ПХБ. При виробництві цих речовин, їх застосуванні і термічному знешкодженні (при температурах 500 – 1300 ° С) утворюються діоксини.

Характер і динаміка розподілу ПХБ в навколишньому середовищі багато в чому визначаються їх фізичними властивостями, такими як хімічна інертність, досить висока щільність парів і здатність до сорбції на частинках. При цьому, їх можна виявити майже скрізь: у повітрі, ґрунті, воді, донних осадах, у тканинах риб, тварин, молоці, овочах тощо.

⁴Leonards P. PCBs in mustelids. Analysis, food chain transfer and critical levels. Vrije Universiteit. Academisch Proefschrift. Amsterdam, 1997. P. 120-124.

⁵Чмиль В.Д. Организация и осуществление в Украине контроля за содержанием диоксинов и полихлорированных бифенилов в продовольственном сырье, пищевых продуктах и кормах в соответствии с нормативами Европейского Союза. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. 3. С. 88–89.

ПХБ потрапляють у атмосферне повітря в результаті викидів при спалюванні побутових і промислових відходів, займанні промислового обладнання. Хоча ПХБ знаходяться в повітрі у відносно невеликій кількості, але цей шлях виступає основним маршрутом для їх глобального транспорту.

Потрапляння ПХБ до ґрунту може відбуватись внаслідок осадження твердих частинок на поверхні ґрунту та рослин, а також в результаті використання забруднених стічних вод на сільськогосподарських полях чи при затопленні цими водами пасовищ. Відносно низька леткість, мала розчинність у воді, висока сорбційна здатність – є основними властивостями, завдяки яким ПХБ накопичуються в ґрунті і донних осадах водою. Стосовно ґрунту: ПХБ здатні зв'язуватися з його компонентами і це зменшує їх біологічну рухливість (накопичування у рослинах). Забруднення ґрунтів може призводити до знищення живих організмів та повної втрати ґрунтами її природних властивостей⁶.

Незважаючи на ліпофільність ПХБ (погану розчинність у воді), значне джерело цих сполук для довкілля – це гідросфера. Осаджені із атмосферного повітря, на поверхні океанів, озер, та річок сполуки адсорбуються на частинках, які зважені у воді. Крім того, забруднення води та донних осадів може відбуватись і за рахунок надходження забруднених стоків чи змивання у воду забруднених ґрунтів чи промислових відходів.

Особлива небезпека цих сполук для довкілля полягає в тому, що вони надзвичайно стійкі до хімічного та біологічного розкладання, зберігаються в навколишньому середовищі протягом десятиліть. Накопичення ПХБ в організмах зростає протягом усього їх життя та є більшим для організмів, які займають вищий трофічний рівень. У зв'язку з цим, ПХБ здатні переноситись харчовими ланцюгами (водорості – планктон – риби – людина, ґрунти – рослини – травоядні тварини – людина)⁷.

Основне джерело накопичення ПХБ в біосфері – це забруднення мікропластиком. ПХБ концентруються в морському середовищі,

⁶Безвозюк І.І., Петрук Р.В., Мельник Т.В. Аналіз властивостей деяких стійких органічних забруднювачів. *Наукові праці ВНТУ*. 2014. 3. С. 4.

⁷Безвозюк І. І., Петрук Р. В., Мельник Т. В. Аналіз властивостей деяких стійких органічних забруднювачів. *Наукові праці ВНТУ*. 2014. 3. С. 4.

оскільки прісноводними річками вони транспортуються із наземного в морське середовище⁸.

В біосфері ПХБ здатні розкладатися під дією сонячного світла, певними бактеріями шляхом відновленого дехлорування або окиснення ферментами, зокрема, діоксигеназою, у еукаріот можуть окислюватися ферментом P₄₅₀-оксидоредуктазою. В навколишньому середовищі ПХБ повільно розкладаються, а їх період напіврозпаду залежить від рівня хлорування і становить в середньому 10–15 років⁹.

Оскільки ПХБ відносяться до класу хлорорганічних сполук та характеризуються високою розчинністю в жирах, тому підвищується ризик надходження цих речовин до продуктів харчування та продовольчої сировини. Для наземних тварин вживання забруднених кормів розглядається як основний фактор потрапляння ПХБ до організму¹⁰.

Інгаляційні та водні шляхи не відмічаються як основні джерела експозиції ПХБ наземними тваринами. У зв'язку з цим, використання територій із забрудненими ґрунтами в якості пасовищ може призвести до накопичення речовин в жирових тканинах тварин та птахів. Поглинання ПХБ рибою відбувається через зябра чи при споживанні забрудненої їжі. Накопичується ПХБ переважно в жировій тканині та печінці.

Майже 90% надходження ПХБ до організму людини відбувається внаслідок вживання харчових продуктів тваринного походження, а дві третини із цих продуктів складає м'ясо та молочні продукти. Важливим джерелом надходження ПХБ до організму людини може бути і риба. Харчові продукти з високим вмістом діоксинів та ДП-ПХБ: молоко та молочні продукти, м'ясо, домашня птиця, яйця, риба,

⁸Piao, Wang mu W., Liu H., Chen F., Xia J. Research on ecotoxicology of microplastics on freshwater aquatic organisms. *Environmental Pollutants and Bioavailability*. 2019. 31 (1). P. 133-134. doi:10.1080/26395940.2019.1580151.

⁹Бондар О.І., Риженко Н.О., Федоренко Є.О., Стрілець Р.О. Небезпечні властивості поліхлорованих дифенілів та екологічно обґрунтоване поводження з ПХД в Україні. *Екологічні науки*. 20. 1 (28). С. 10. doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.1-28.1

¹⁰Malisch R., Kotz A. Dioxins and PCBs in feed and food – Review from European perspective. *Sci. Total Environ.* 2014. 491 – 492. P. 6-7. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.03.022.

тваринні жири. Зелені овочі, фрукти та зернові містять найменшу кількість цих сполук¹¹.

Вміст конгенерів ПХБ визначається у різних компонентах екосистем¹². При цьому, гранично допустима концентрація ПХБ, як правило, встановлюється для суміші індивідуальних ПХБ, що містять від 3 до 8 атомів Хлору (табл. 1).

Таблиця 1

Значення гранично допустимої концентрації (ГДК) для суміші ПХБ в об'єктах навколишнього середовища та питній воді

Об'єкт	Величина ГДК
Атмосферне повітря	1 мкг/м ³
Повітря робочої зони	1 мкг/м ³
Водні об'єкти господарського і культурно-побутового використання	1 мкг/дм ³
Питна вода:	
– монохлорбіфеніли	1 мкг/дм ³
– дихлорбіфеніли	1 мкг/дм ³
– трихлорбіфеніли	1 мкг/дм ³
– пентахлорбіфеніли	1 мкг/дм ³
Ґрунт:	
– монохлорбіфеніли	0,02 мг/кг
– дихлорбіфеніли	0,03 мг/кг
– трихлорбіфеніли	0,06 мг/кг
– пентахлорбіфеніли	0,1 мг/кг

Шляхи впливу ПХБ на живу клітину дуже складні і представляють собою ряд послідовних подій на молекулярному рівні, які призводять до змін у регуляції роботи генів і в життєдіяльності клітин¹³. Потрапляючи до організму, ПХБ добре

¹¹Malisch R., Kotz A. Dioxins and PCBs in feed and food – Review from European perspective. *Sci. Total Environ.* 2014. 491 – 492. P. 6 – 7. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.03.022.

¹²Бондар О.І., Риженко Н.О., Федоренко Є.О., Стрілець Р.О. Небезпечні властивості поліхлорованих дифенілів та екологічно обґрунтоване поводження з ПХД в Україні. *Екологічні науки.* 2020. № 1 (28). С. 14-15. doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.1-28.1

¹³Безвозюк І.І., Петрук Р.В., Мельник Т.В. Аналіз властивостей деяких стійких органічних забруднювачів. *Наукові праці ВНТУ.* 2014. 3. С. 4.

всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, у легенях, проникають через шкіру та накопичуються переважно у жировій тканині. Ці речовини діють на ендокринну систему, руйнуючи її; мають гормоноподібну дію. Однак, не будучи справжніми гормонами, порушують нормальне функціонування ендокринної системи¹⁴. Механізм естрогенної активності поки ще повністю не вивчений.

Відомо, що ПХДД/ ПХДФ та ДП-ПХБ діють за загальним механізмом, який обумовлює зв'язування з цитоплазматичним рецепторним білком (арил-вуглеводневий рецептор, AhR) – життєво важливим фактором транскрипції в клітинах. Діоксини та ДП-ПХБ, при дії на організм людини та тварин, проявляють гонадотропні, гепатотоксичні та ембріотоксичні ефекти, водночас, доведено їх канцерогенні властивості¹⁵.

Таким чином, потрапляння діоксиноподібних сполук у довкілля, особливо до сільськогосподарських угідь (рілля, сіножаті, пасовища тощо) та різноманітних водойм, призводить до забруднення джерел питної води, кормів для тварин та продуктів харчування, що серйозно негативно впливає на здоров'я людей, зокрема, на імунну систему, гормональні системи (особливо статевого розвитку), ембріональний розвиток – здатність уражати нервову систему плоду.

Сучасні методи та підходи, які використовуються при аналізі об'єктів довкілля, продуктів харчування та кормів на вміст ПХБ, дозволяють визначити їх незалежно від характеру природної матриці.

2. Методи визначення поліхлорованих біфенілів

Для проведення моніторингу довкілля на вміст ПХБ необхідні сучасні фізико-хімічні методи аналізу. Поширеними апробованими і рекомендованими методами визначення ПХБ в об'єктах довкілля (повітрі, воді, ґрунті), продуктах харчування і кормах – є методи хроматографії. Ці методи розділення суміші речовин полягають в різній взаємодії компонентів досліджуваної суміші з рухомою і

¹⁴Viluksela M., Stahl B.U., Birnbaum L.S., Schramm K.W., Ketrup A., Rozman K.K. Subchronic/chronic toxicity of a mixture of four chlorinated dibenzo-p-dioxins in rats. I. Design, general observations, hematology and liver concentrations. *Toxicology and applied pharmacology*. 1998. 151 (1). P. 59. doi:10.1006/taap.1998.8384.

¹⁵Tuomisto J. Dioxins and dioxin-like compounds: toxicity in humans and animals, sources, and behaviour in the environment. *WikiJournal of Medicine* 2019. 6(1). P. 14-16. doi:10.15347/WJM/2019.008.

нерухомою фазами, що не змішуються в динамічних умовах¹⁶. Методи хроматографії використовуються, в першу чергу, для розділення, ідентифікації, очищення та контролю чистоти хімічних речовин, навіть з близькими фізико-хімічними властивостями.

Саме хроматографічні методи внаслідок достатньої чутливості, точності, роздільної здатності, відтвореності, інформативності, продуктивності та ряду інших показників здатні вирішувати будь-яку проблему, яка пов'язана з визначенням ПХБ у природних і біологічних об'єктах, враховуючи можливість розділення на хроматографічних колонках відомих на сьогодні конгенерів ПХБ (рис. 3).

Домінуючими, при визначенні ПХБ, є газова хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням (ГХ/МС), газова хроматографія з електрон-захватним детектуванням (ГХ/ЕЗД), що є селективною до галогенвмісних речовин¹⁷. Названі методи дозволяють визначити ПХБ незалежно від характеру природної матриці, а їх вибір залежить від поставленої мети дослідження. Для сумарного або групового визначення представників ПХБ, використовують відносно нескладні методи. При кількісному визначенні токсичних представників ПХБ у конкретному зразку, застосовуються більш складні методи, що полягають у конгенер-специфічній ідентифікації.

Зокрема, при визначенні *орто*-незаміщених ПХБ використовують, як правило, газову хроматографію з високороздільною мас-спектроскопією (ГХ-ВРМС), а моно-*орто*-заміщених – газову хроматографію з низькороздільною мас-спектроскопією (ГХ-НРМС).

Визначення НДП-ПХБ може бути проведено газовою хроматографією з електрон-захватним детектором (ГХ-ЕЗД), поєднанням газової хроматографії з низькороздільною мас-спектроскопією (ГХ-НРМС), високороздільною мас-спектроскопією (ГХ-ВРМС) та тандемною мас-спектроскопією (ГХ-МС/МС).

¹⁶Войціцький В.М. Хижняк С.В., Грищенко В.А., Томчук В.А., Баранов Ю.С. Аналітичні методи досліджень. Хроматографічні та електрофоретичні методи аналізу: теоретичні основи й методики: навчальний посібник. К.: ЦП «Компринт», 2017. С. 17 -20.

¹⁷Левчук І.В. Визначення поліхлорованих біфенілів в оліях та жирах. *Інтегровані технології промисловості*. 2014. 1. С. 116.

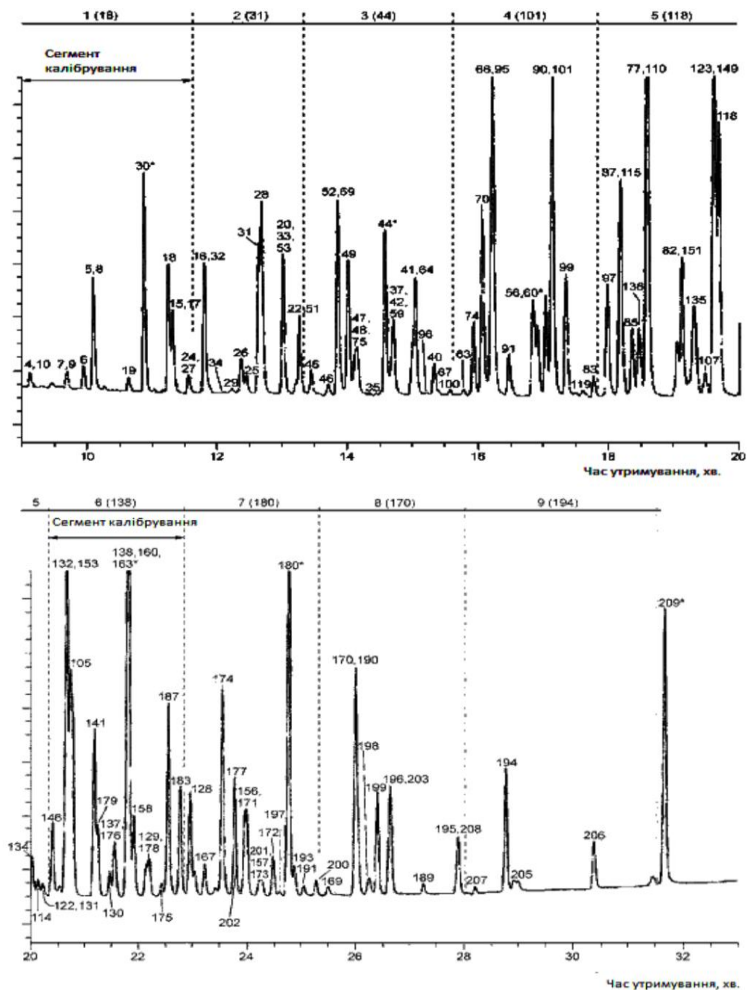


Рис. 3. Хроматограма суміші стандартів ПХБ Aroclors® 1242, Aroclors® 1254, Aroclors® 1260, яка включає 209 цих сполук¹⁸

Примітка: над піками хроматограми ПХБ вказані номери цих сполук за IURAC;

* – номери ПХБ, які використовуються для калібрування (стандарти).

¹⁸СОУ ІЕС 61619 – 37552991 – 1:2017. Рідини ізоляційні. Визначення забруднення поліхлорованими біфенілами (PCB) методом газової хроматографії на капілярній колонці. С. 10.

На хроматографічній колонці ПХБ не розділяються на індивідуальні ізомери, а елюються у вигляді кластерів, які рідко досягають базової лінії. Для градування використовують різні суміші «Арохлор», щоб підібрати для проби, яка аналізується. Ідентифікація здійснюється виключно за часом утримування. Тобто, при визначенні індивідуальних конгенерів необхідно конгенер-специфічне визначення ПХБ.

Моніторинг щодо кількості ПХБ в продуктах харчування і кормах полягає у використанні різних підходів: методів скринінгу та підтверджуючих методів¹⁹.

Методи скринінгу – використовуються з метою визначення зразків із вмістом ПХДД/ПХДФ та ПХБ, які перевищують максимально допустимі рівні.

Для проведення лабораторних випробувань методами скринінгу використовують:

- 1) біоаналітичні методи (клітинний, рецепторний чи імуноферментний аналіз);
- 2) газову хроматографію з низькороздільним мас-спектрометричним детектуванням (ГХ/НРМС).

Під час лабораторних випробувань методами скринінгу здійснюють порівняння аналітичного результату з пороговим значенням, що забезпечує можливість прийняття рішення щодо можливого перевищення максимально допустимих рівнів ПХДД/ПХДФ та ПХБ чи рівня їх дії. Концентрацію ПХДД/ ПХДФ, а також суми ПХДД/ПХДФ і ДП-ПХБ у зразках, щодо яких існує підозра невідповідності максимально допустимим рівням, визначають або підтверджують внаслідок проведення підтверджуючих методів.

У разі застосування біоаналітичних методів скринінгу результат подається в біоаналітичних еквівалентах (BEQ), а фізико-хімічних методів – в токсичних еквівалентах (TEQ). Кількісно виражені результати свідчать про відповідність, невідповідність чи перевищення рівнів вмісту ПХДД/ ПХДФ та ДП-ПХБ.

¹⁹Методи відбору зразків для визначення максимально допустимих рівнів діоксинів, діоксиноподібних поліхлорованих біфенілів та недіоксиноподібних поліхлорованих біфенілів у деяких харчових продуктах для цілей державного контролю: Наказ Мін. Економіки України від 24.09.2021 № 610-21 / Верховна Рада України: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1480-21#n14>

Скринінгові методи не використовують для оцінки фонових рівнів чи оцінки надходження (споживання) населенням цих забрудників.

Підтверджуючі методи – використовуються для ідентифікації та кількісного визначення максимально допустимих рівнів ПХДД/Ф та ПХБ, а також для встановлення типів конгенерів з метою ідентифікації джерела потенційного забруднення.

Ці методи дають змогу однозначно ідентифікувати та кількісно визначити вміст ПХДД/ ПХДФ і ПХБ в зразку та дозволяють ідентифікувати конгенери та контролювати їх максимальні рівні. Крім того, підтверджувати результати, отримані методами скринінгу.

Результати підтверджуючих методів використовують для таких цілей: визначення низьких фонових рівнів у рамках моніторингу; оцінки експозиції населення; створення бази даних для потенційної переоцінки рівнів дії та визначення максимально допустимих рівнів ПХДД/ПХДФ та ПХБ. Підтверджуючі методи мають важливе значення для встановлення типів конгенерів для ідентифікації джерела потенційного забруднення.

Для проведення лабораторних випробувань підтверджуючими методами використовують метод газової хроматографії з мас-спектрометрією високої роздільної здатності – ГХ-ВРМС (GC-HRMS). Для підтвердження відповідності або невідповідності максимально допустимим рівням ПХДД/ ПХДФ та ДП-ПХБ використовують метод газової хроматографії з тандемним мас-спектрометричним детектуванням – ГХ-МС/МС (GC-MS/MS).

Для встановлення відповідності харчових продуктів, кормів, побічних продуктів тваринного походження установленим вимогам законодавства керуються величинами максимально допустимих рівнів сумарної кількості діоксинів, сумарної кількості діоксинів і ДП-ПХБ, сумарної кількості НДП-ПХБ, які установлені ДСанПіН²⁰.

Скринінгові та підтверджуючі методи повинні застосовуватись лише для контролю певної матриці, якщо методи є досить чутливими для виявлення максимального рівня вмісту ПХДД/ ПХДФ, ПХБ. Ці

²⁰Державні санітарні правила і норми «Максимально допустимі рівні окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах», затверджені наказом МОЗ України від 13 травня 2013 року № 368 (у редакції наказу МОЗ України від 22 травня 2020 року № 1238).

методи є обов'язковими в Україні для акредитованих лабораторій, державних інспекторів Держпродспоживслужби; операторів ринку²¹.

Для визначення вмісту ПХБ в об'єктах довкілля (повітрі, воді, ґрунті, біоті), а також в харчових продуктах, кормах та питній воді розроблено та затверджено цілий ряд конкретних методик які рекомендовані для використання в країнах ЄС. Зокрема, деякі з них гармонізовані та рекомендовані Держспоживстандартом України (Національні стандарти України). Для прикладу, запропоновано ряд методик визначення вмісту ПХБ у воді, ґрунах та харчових продуктах.

При визначенні ПХБ у природній, стічній та питній воді²²: за допомогою вуглеводневого розчинника зі зразків води методом «рідина – рідина» екстрагують ПХБ, концентрують, а за необхідності очищують. Отримані проби екстрактів, які містять ПХБ, аналізують методом газової хроматографії із застосуванням електрон-захватного детектора (ЕЗД) або, за необхідності, мас-спектрометричного детектора (МСД). Якісно і кількісно визначають ПХБ порівнюючи відносні часи утримування і відносні площі (або висоти) піків досліджуваних ПХБ щодо стандартів.

При визначенні ПХБ у ґрунтах²³: зразок ґрунту екстрагують вуглеводневим розчинником, концентрують і очищують. Проби екстрактів, які містять ПХБ, аналізують методом газової хроматографії, застосовуючи електрон-захватний детектор (ЕЗД) чи, за необхідності, мас-спектрометричний детектор (МСД). Визначають ПХБ якісно і кількісно порівнянням відносних часів утримування і відносних площ піків (або висот піків) щодо стандартів.

Визначенні ПХБ у харчових продуктах (молоко, м'ясо, риба та продукти з них, жовтки яєць) проводять згідно²⁴. Після попередньої

²¹Методи відбору зразків для визначення максимально допустимих рівнів діоксинів, діоксиноподібних поліхлорованих біфенілів та недіоксиноподібних поліхлорованих біфенілів у деяких харчових продуктах для цілей державного контролю: Наказ Мін. Економіки України від 24.09.2021 № 610-21 / Верховна Рада України: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1480-21#n14>

²²ДСТУ ISO 6465-2002. Якість води. Визначення вмісту окремих хлороорганічних інсектицидів, поліхлорованих біфенілів і хлорбензолів. Метод газової хроматографії після екстрагування (рідина-рідина). С. 1–12.

²³ ДСТУ ISO 10382:2004. Якість ґрунту. Визначення хлороорганічних пестицидів та поліхлорбіфенілів газо-хроматографічний метод з детекцією захоплення електронів. С. 1–14.

²⁴ ДСТУ EN 1528 – 1 – 4 – 2002. Продукти харчові жирові. Визначення пестицидів і поліхлорованих біфенілів (ПХБ). С. 1–13.

підготовки зразків жирових продуктів з них екстрагують органічними розчинниками ПХБ, концентрують, очищують і методом газової хроматографії з використанням електрон-захватного детектора (ЕЗД), а, за необхідності, мас-спектрометричного детектора (МСД), проводять якісне і кількісне визначення ПХБ, порівнюючи щодо стандартів.

Перелік контрольованих забруднювачів в об'єктах навколишнього середовища постійно розширюється, що, в свою чергу, вимагає удосконалення методів і розробки нових методик вимірювань, які дозволять визначати з необхідною точністю і надійністю небезпечні для людини сполуки. Очевидно, що створення ефективної системи екологічного моніторингу стає все більш складною і багатоплановою проблемою.

В реальних умовах біологічні об'єкти довкілля, зокрема людина, переважно піддаються складним сумішам потенційно шкідливих сполук. Токсичність сумішей неможливо оцінити шляхом простого додавання кількості або концентрації всіх хімічних речовин у суміші. Стосовно ПХБ, існують великі відмінності в токсичності, властивостях біоаккумуляції та біотрансформації для різних конгенерів ПХБ. Для порівняння біологічної активності різних конгенерів ПХБ запропоновано підхід фактора токсичної еквівалентності (Toxic Equivalent Factor, TEF)²⁵. TEF визначають за встановленими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) критеріям, з використанням різних біологічних моделей.

Для розрахунку TEF використовують або величини напівлетальної дози (ЛД₅₀), що характеризують гостру токсичність, або параметри, які характеризують канцерогенну дію чи інші. Нові дослідження, що проводяться, впливають на критерії для призначення TEF. Ці дані постійно оновлюються для отримання більш точної інформації, оскільки існує ряд невизначеностей, щодо кінетики, адитивності, видових відмінностей та залежності доза-відповідь²⁶. Остання переоцінка WHO-TEF була проведена експертною групою ВООЗ у 2005 році.

²⁵Van den Berg M., Birnbaum L., Bosveld A.T.C. et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspectives*. 1998. 106 (12). P. 778.

²⁶Van den Berg M., Peterson R. E., Schrenk D. Human risk assessment and TEFs. *Food Additives and Contaminants*. 2000. 17 (4). P. 349–352. doi:10.1080/026520300283414.

Підхід TEF використовує основне припущення про адитивність хімічних сполук, що враховує їх хімічну структуру та вплив. ПХДД/ПХДФ та деякі конгенери ПХБ мають подібні токсичні та біологічні ефекти, які опосередковуються через рецептор арильних вуглеводнів (AhR). Оскільки вважається, що ці сполуки діють за загальним механізмом, а вони зустрічаються у доквіллі, їжі та тканинах людини у вигляді сумішей, тому, зазвичай, їх оцінюють і регулюють як клас. Відповідно до цього підходу, токсичність певного з конгенерів ПХБ виражається щодо активності 2,3,7,8-ТХДД. Це – еталон, найтоксичніший діоксин, для якого TEF прийнято за одиницю. Рекомендовані ВООЗ міжнародні коефіцієнти токсичності конгенерів ПХБ (табл. 2) щодо 2,3,7,8-ТХДД (WHO-TEF).

Таблиця 2

**Фактор токсичної еквівалентності (WHO-TEF)²⁷
для діоксиноподібних ПХБ відносно 2,3,7,8-ТХДД**

Група конгенерів ПХБ	Конгенер	Значення WHO-TEF
	2,3,7,8-ТХДД	1,0
<i>Не-орто</i> -заміщені	ПХБ 77	0,0001
	ПХБ 81	0,0003
	ПХБ 126	0,1
	ПХБ 169	0,03
<i>Моно-орто</i> -заміщені	ПХБ 105	0,00003
	ПХБ 114	0,00003
	ПХБ 118	0,00003
	ПХБ 123	0,00003
	ПХБ 156	0,00003
	ПХБ 157	0,00003
	ПХБ 167	0,00003
	ПХБ 189	0,00003

²⁷Van den Berg M., Birnbaum L.S., Denison M., De Vito M., Farland W., Feeley M., et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci.* 2006. 93(2). P. 234. doi:10.1093 / toxsci / kfl055.

На відміну від токсичних ПХБ, які зазвичай діють адитивно, сполуки з меншою токсичністю можуть проявляти частковий антагонізм, що може призвести до переоцінки загальної токсичності. Це необхідно враховувати при дослідженні суміші ПХБ, особливо НДП-ПХБ²⁸.

Підхід ТЕФ був розроблений, щоб оцінити токсичність ДП-ПХБ, як і інших забруднювачів навколишнього середовища, з адитивними ефектами. Однак, використання значень ТЕФ для оцінки абіотичних матриць (грунт, осад та вода) є проблематичним, оскільки значення ТЕФ переважно розраховуються при дослідженні за перорального прийому.

Для оцінки токсичності суміші діоксинів та діоксиноподібних сполук використовують показник – токсична еквівалентність (ТЕQ), який визначається сумою концентрацій окремих сполук (C_i) помножених на їх відносну токсичність (TEF_i):

$$TEQ = \sum_{i=1}^n [C_i \times TEF_i]$$

де, і – номер сполуки, n – кількість сполук.

Тобто, для оцінки токсичності суміші виражених у токсичних еквівалентах (ТЕQ) концентрації окремих сполук у зразку необхідно помножити на відповідний коефіцієнт токсичної еквівалентності (ТЕF), встановлений ВООЗ, та додати отримані значення вмісту кожного окремого конгенера для отримання загальної сумарної концентрації ПХДД/ПХДФ та ДП-ПХБ. Показник ТЕQ застосовується лише для діоксиноподібних ефектів, опосередкованих AhR. Деякі токсичні ефекти (особливо ПХБ) можуть бути незалежними від AhR і вони не враховуються при використанні ТЕQ.

Значення ТЕQ використовуються для характеристики ризиків та управління. Оцінка ризику – це процес, за допомогою якого оцінюється ймовірність певного несприятливого впливу, наприклад, забруднення навколишнього середовища. Одна із проблем при оцінці ризику – це складний характер сумішей хімічних речовин у навколишньому середовищі.

²⁸Tuomisto J. Dioxins and dioxin-like compounds: toxicity in humans and animals, sources, and behaviour in the environment. *WikiJournal of Medicine* 2019. 6(1). P. 7. doi:10.15347/WJM/2019.008.

Оцінки екологічного ризику проводяться з метою захисту здоров'я людей та довкілля і часто використовуються для сприяння дотримання передбачених норм чи при оцінці загрози забруднення.

3. Стратегія ЄС щодо контролю поліхлорованих біфенілів довкіллі та продуктах харчування, шляхи її запровадження в Україні

Стратегія ЄС полягає у комплексному та систематичному підході до контролю діоксинів та ПХБ, що ґрунтується на двох основних принципах²⁹:

- 1) скорочення присутності діоксинів та ПХБ у навколишньому середовищі;
- 2) скорочення вмісту діоксинів та ПХБ у кормах та харчових продуктах. У стратегії ЄС перераховані заходи щодо зменшення присутності діоксинів та ПХБ у навколишньому середовищі у короткостроковій та довгостроковій перспективі.

Ключові напрямки включають ідентифікацію небезпеки (джерела), оцінка ризику, управління ризиком, хіміко-аналітичні дослідження, інформованість громадськості, співпраця з міжнародними організаціями та розробка довідкових та методичних документів.

В довгостроковій перспективі передбачається також накопичення та аналізування даних щодо встановлення зв'язку між забрудненням довкілля та станом здоров'я населення, впровадження програм моніторингу.

Основним джерелом впливу як діоксинів, так і ПХБ на людину є харчові продукти тваринного походження. Встановлення максимально допустимих рівнів (МДР) для цих речовин не дозволяють допускати сильно забруднені харчові продукти та корма на ринок. Встановлення таких меж є необхідним інструментом для уніфікованого застосування нормативів на всій території ЄС та управління ризиком. Перші МДР були встановлені Постановою Ради (ЄС) у 2001 році для рівнів ПХДД/ПХДФ для м'яса, м'ясних продуктів та печінки, риби та рибних продуктів, молока та молочних

²⁹Commission proposes strategy to reduce dioxin in food and feed // IP/01/1045 Brussels, 2001. P. 3.

продуктів, курячих яєць та яєчних продуктів і для олій та жирів³⁰. Після появи даних щодо присутності ДП-ПХБ у харчових продуктах, були встановлені МДР для суми діоксинів та ДП-ПХБ, а також суми ДП-ПХБ. Оновлені дані наведені³¹. Максимальні допустимі рівні для ДП-ПХБ в кормах наведені, зокрема, в Постанові Комісії (ЄС) № 277/2012³².

В рамках реалізації Всеохоплюючої стратегії імплементації Глави IV («Санітарні та фітосанітарні заходи») Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом, відповідно до частини четвертої статті 21 Закону України «Про державний контроль за дотриманням законодавства про харчові продукти, корми, побічні продукти тваринного походження, здоров'я та благополуччя тварин», стратегія України щодо контролю ПХБ повинна опиратись на основні положення стратегії ЄС.

На сьогодні необхідно приділяти значну увагу стосовно забруднення навколишнього середовища України, продуктів харчування та питної води ПХБ. Оцінка реальної небезпеки, яку становлять для здоров'я населення України діоксини та ДП-ПХБ є частиною Національного плану виконання Стокгольмської Конвенції про стійкі органічні забруднювачі³³.

В Україні забруднення довкілля ПХБ зумовлюють головним чином техногенно-промислові джерела. Основними з цих джерел є хімічні та нафтопереробні підприємства, виробництва трансформаторних масел, заводи зі спалювання промислових відходів, пожежі у промислових та побутових будівлях, коли горять синтетичні покриття на основі полівінілхлориду, лісові пожежі. Слід враховувати, що в умовах війни та в післявоєнний період (внаслідок

³⁰Council Regulation (EC) No 2375/2001 of 29 November 2001 amending Commission Regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Official J. Eur. Union*. 2001. 321. P. 1–5.

³¹Commission Recommendation of 3 December 2013 on the reduction of the presence of dioxins, furans and PCBs in feed and food (Text with EEA relevance) (2013/711/EU). *Official Journal of the European Union*. 2013. 323. P. 37–39.

³²Commission Regulation (EU) No 277/2012 of 28 May 2012 amending Annexes I and II to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council as regard maximum levels and action thresholds for dioxins and polychlorinated biphenyls. *Official Journal of the European Union*. 2012. 91. P. 3–6.

³³ План заходів з виконання Стокгольмської Конвенції про стійкі органічні забруднювачі. ЗАТВЕРДЖЕНО розпорядженням Кабінету Міністрів України від 25 липня 2012 р. № 589-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/589-2012-%D1%80>.

пошкодження та знищення багатьох підприємств) викиди в атмосферу ПХДД/ПХДФ та ПХБ, а також забруднення цими речовинами ґрунтів та водних об'єктів буде тільки зростати.

В Україні не приділяється належної уваги моніторингу за вмістом ПХБ в об'єктах довкілля (повітря, ґрунт, вода), однак, контролюється їх вміст у деяких харчових продуктах (олії, сухе молоко, яєчний порошок, зернові) та кормах, які призначаються для експорту. Це обумовлює необхідність здійснення оцінки в Україні всіх можливих джерел та викидів ПХБ та визначення їхньої емісії з цих джерел згідно вимог Європейських стандартів, зокрема використовуючи гармонізовані з ЄС Національні стандарти України, для об'єктивної оцінки рівня небезпеки ПХБ для довкілля та населення України. Це необхідно при розробці програми по зменшенню вмісту ПХБ у навколишньому середовищі та мінімізації їх шкідливого впливу на людину.

Слід враховувати, що ПХБ-сполуки, які синтезовані для різних технічних цілей, містять низькі концентрації діоксиноподібних ПХБ. Однак вони потрапляють у навколишнє середовище внаслідок аварій, що спричиняють пожежі, витоків з трансформаторів чи теплообмінників, або з продуктами, які містять ПХБ, на звалищах або під час спалювання. Оскільки, лише частка ПХБ у сумішах є діоксиноподібними, потребує значної уваги визначення вмісту НДП-ПХБ.

Враховуючи, що основним джерелом впливу ДП-ПХБ на людину є харчові продукти тваринного походження, а їх забруднення відбувається внаслідок забруднення кормів для тварин, тому контроль за зниженням вмісту ПХБ необхідно встановлювати по всьому харчовому ланцюзі від кормів до виробництва харчових продуктів тваринного походження та їх споживання людиною, що включає³⁴:

– ідентифікацію сільськогосподарських районів із підвищеним забрудненням діоксинами та ДП-ПХБ, моніторинг кормів та кормових інгредієнтів, що одержуються з цих районів;

³⁴Чмилъ В.Д. Организация и осуществление в Украине контроля за содержанием диоксинов и полихлорированных бифенилов в продовольственном сырье, пищевых продуктах и кормах в соответствии с нормативами Европейского Союза. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. 3. С. 87–103.

– встановлення орієнтовних значень для ґрунту та рекомендації для спеціального сільськогосподарського використання ґрунтів (наприклад, обмеження випасу худоби або використання відповідних методів ведення сільського господарства);

- ідентифікацію забруднених кормів та кормових інгредієнтів;
- знезараження невідповідних кормів та кормових інгредієнтів;
- ідентифікацію та контроль критичних процесів виробництва кормів.

Для проведення моніторингу ПХБ необхідні сучасні фізико-хімічні методи аналізу, в основному, на основі поєднання високороздільної газової хроматографії (ВРГХ) та високороздільної мас-спектроскопії (ВРМС). На сьогодні ідентифікація та первинний облік відходів ПХБ в Україні здійснюються відповідно до діючої системи обліку відходів³⁵. Хімічні аналітичні дослідження щодо наявності забруднення ПХД в Україні здійснюються у два етапи. Перший етап – скринінг-тест на наявність сполук хлору, а другий етап – ідентифікація сполук ПХД та їх кількісне визначення методами хроматографії (EN 12766-1:2000, IDT; EN 12766-2:2001, IDT; IEC 61619:1997, IDT). Останні стандарти набули чинності як Національні стандарти України з 2019 року.

Лабораторія, яка виконує аналізи на утримання ПХДД/ ПХДФ, ДП-ПХБ та НДП-ПХБ, має бути акредитована на цей вид діяльності визнаним органом відповідно до вимог стандарту ISO/IEC 17025:2019 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій».

Керівництво лабораторії зобов'язане гарантувати компетентність співробітників, які працюють із спеціальним обладнанням, проводити аналізи, оцінювати результати та підписувати протоколи отриманих даних.

В Національному університеті біоресурсів і природокористування України створена Українська лабораторія якості та безпеки продукції АПК, яка акредитована Національним агентством з акредитації України у відповідності з вимогами ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019. Лабораторія здійснює випробування на визначення ПХБ в об'єктах довкілля, харчових продуктах і кормах для тварин, а також

³⁵ Бондар О.І., Риженко Н.О., Федоренко С.О., Стрілець Р.О. Небезпечні властивості поліхлорованих дифенілів та екологічно обґрунтоване поводження з ПХД в Україні. Екологічні науки. 2020. № 1 (28). С. 15. doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.1-28.1

дослідження продукції агропромислового комплексу за показниками якості та безпеки, проводить еколого-токсикологічні випробування та лабораторний супровід виробництва рослинної і тваринної продукції (більше 800 видів випробувань згідно національним і міжнародним стандартам). Запропонований комплексний підхід щодо випробувань сприяє усуненню ризиків для здоров'я людей та навколишнього середовища від забруднюючих речовин, у тому числі ПХБ.

ВИСНОВКИ

На основі проведеного аналізу стосовно забруднення навколишнього середовища ПХБ, методів визначення утримання ДП-ПХБ та НДП-ПХБ, а також опираючись на основні положення стратегії ЄС, щодо контролю діоксинів та ПХБ, відмічено основні підходи та методи визначення ПХБ у об'єктах довкілля та сільськогосподарській продукції, які необхідно запроваджувати в Україні виходячи з положень Угоди про асоціацію між Україною та ЄС.

АНОТАЦІЯ

Розглядається структура поліхлорованих біфенілів (ПХБ), шляхи надходження та динаміка їх розподілу у навколишньому середовищі. Найбільшою токсичністю володіють 12 конгенерів ПХБ, що проявляють діоксиноподібні властивості. Особлива небезпека цих сполук для довкілля полягає в тому, що вони надзвичайно стійкі до хімічного та біологічного розкладання, тривалий час зберігаються в навколишньому середовищі і переносяться харчовими ланцюгами (водорості – планктон – риби – людина, ґрунти – рослини – трав'яні тварини – людина). Відмічено, що поширеними апробованими і рекомендованими методами визначення ПХБ незалежно від характеру природної матриці є методи хроматографії, зокрема газова хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням (ГХ/МС) чи електрон-захватним детектуванням (ГХ/ЕЗД). Розглянута стратегія Комісії ЄС для зменшення вмісту ПХБ у довкіллі та харчовому ланцюзі, обговорюються пропозиції щодо організації та здійснення в Україні контролю за вмістом цих забруднюючих речовин у об'єктах довкілля, продовольчій сировині, харчових продуктах і кормах для сільськогосподарських тварин відповідно до нормативів ЄС, виходячи з положень Угоди про асоціацію між Україною та ЄС.

Література

1. Жирнов В.В., Савченко Д.А. Біоконверсія відходів: підручник. К.: ДДП «Експо-Друк», 2017. 302 с.
2. Стокгольмська конвенція про стійкі органічні забруднювачі. К.: СПД «Вальд», 2001. 48 с.
3. McKinney J.D., Gottschalk K.E., Pedersen L. The polarizability of planar aromatic systems. An application to polychlorinated biphenyls (PCB's), dioxins and polyaromatic hydrocarbons. *J. Mol. Struct.* 1983. 105 (3–4). P. 427–438.
4. Leonards P. PCBs in mustelids. Analysis, food chain transfer and critical levels. Vrije Universiteit. Academisch Proefschrift. Amsterdam, 1997. 210 p.
5. Чмиль В.Д. Организация и осуществление в Украине контроля за содержанием диоксинов и полихлорированных бифенилов в продовольственном сырье, пищевых продуктах и кормах в соответствии с нормативами Европейского Союза. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. 3. С. 87–103.
6. Безвозюк І. І., Петрук Р. В., Мельник Т. В. Аналіз властивостей деяких стійких органічних забруднювачів. *Наукові праці ВНТУ*. 2014. 3. С. 1–5.
7. Piao, Wang mu W., Liu H., Chen F., Xia J. Research on ecotoxicology of microplastics on freshwater aquatic organisms. *Environmental Pollutants and Bioavailability*. 2019. 31 (1). P. 131–137 doi:10.1080/26395940.2019.1580151.
8. Бондар О.І., Риженко Н.О., Федоренко Є.О., Стрілець Р.О. Небезпечні властивості поліхлорованих дифенілів та екологічно обгрунтоване поводження з ПХД в Україні. *Екологічні науки*. 20. № 1 (28). С. 9–19. doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.1-28.1
9. Malisch R., Kotz A. Dioxins and PCBs in feed and food – Review from European perspective. *Sci. Total Environ.* 2014. 491 – 492. P. 2 – 10. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.03.022.
10. Viluksela M., Stahl B.U., Birnbaum L.S., Schramm K.W., Kettrup A., Rozman K.K. Subchronic/chronic toxicity of a mixture of four chlorinated dibenzo-p-dioxins in rats. I. Design, general observations, hematology and liver concentrations. *Toxicology and applied pharmacology*. 1998. 151 (1). P. 57 – 69. doi:10.1006/taap.1998.8384.
11. Tuomisto J. Dioxins and dioxin-like compounds: toxicity in humans and animals, sources, and behaviour in the environment. *WikiJournal of Medicine*. 2019. 6(1). P. 1 – 26. doi:10.15347/WJM/2019.008.

12. Войціцький В.М., Хижняк С.В., Грищенко В.А., Томчук В.А., Баранов Ю.С. Аналітичні методи досліджень. Хроматографічні та електрофоретичні методи аналізу: теоретичні основи й методики: навчальний посібник. К.: ЦП «Компринт», 2017. 268 с.

13. Левчук І.В. Визначення поліхлорованих біфенілів в оліях та жирах. *Інтегровані технології промисловості*. 2014. 1. С. 113 – 120.

14. СОУ ІЕС 61619 – 37552991 – 1:2017. Рідини ізоляційні. Визначення забруднення поліхлорованими біфенілами (PCB) методом газової хроматографії на капілярній колонці.

15. Методи відбору зразків для визначення максимально допустимих рівнів діоксинів, діоксиноподібних поліхлорованих біфенілів та недіоксиноподібних поліхлорованих біфенілів у деяких харчових продуктах для цілей державного контролю: Наказ Мін. Економіки України від 24.09.2021 № 610-21 / Верховна Рада України: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1480-21#n14>

16. Державні санітарні правила і норми «Максимально допустимі рівні окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах», затверджені наказом МОЗ України від 13 травня 2013 року № 368 (у редакції наказу МОЗ України від 22 травня 2020 року № 1238).

17. ДСТУ ISO 6465-2002. Якість води. Визначення вмісту окремих хлороорганічних інсектицидів, поліхлорованих біфенілів і хлорбензолів. Метод газової хроматографії після екстрагування (рідина-рідина).

18. ДСТУ ISO 10382:2004. Якість ґрунту. Визначення хлороорганічних пестицидів та поліхлорбіфенілів газо-хроматографічний метод з детекцією захоплення електронів.

19. ДСТУ EN 1528 – 1 – 4 – 2002. Продукти харчові жирові. Визначення пестицидів і поліхлорованих біфенілів (ПХБ).

20. Van den Berg M., Birnbaum L., Bosveld A.T.C. et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspectives*. 1998. 106 (12). P. 775 – 792.

21. Van den Berg M., Peterson R. E., Schrenk D. Human risk assessment and TEFs. *Food Additives and Contaminants*. 2000. 17 (4). P. 347–358. doi:10.1080/026520300283414.

22. Van den Berg M., Birnbaum L.S., Denison M., De Vito M., Farland W., Feeley M., et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*. 2006. 93(2). P. 223 – 241. doi:10.1093 / toxsci / kfl055.

23. Commission proposes strategy to reduce dioxin in food and feed // IP/01/1045 Brussels, 2001. 7 p.

24. Council Regulation (EC) No 2375/2001 of 29 November 2001 amending Commission Regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Official J. Eur. Union*. 2001. 321. 1–5.

25. Commission Recommendation of 3 December 2013 on the reduction of the presence of dioxins, furans and PCBs in feed and food (Text with EEA relevance) (2013/711/EU). *Official Journal of the European Union*. 2013. 323. 37–39.

26. Commission Regulation (EU) No 277/2012 of 28 May 2012 amending Annexes I and II to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council as regard maximum levels and action thresholds for dioxins and polychlorinated biphenyls. *Official Journal of the European Union*. 2012. 91. 1–7.

27. План заходів з виконання Стокгольмської Конвенції про стійкі органічні забруднювачі. ЗАТВЕРДЖЕНО розпорядженням Кабінету Міністрів України від 25 липня 2012 р. № 589-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/589-2012-%D1%80>.

Information about the authors:

Khyzhnyak Svitlana Volodymyrivna,

Doctor of Biological Sciences, Professor,

Leading Researcher

Ukrainian Laboratory of Quality and Safety of Agricultural Products
of the National University of Life
and Environmental Sciences of Ukraine

7, Mashinobudivnykiv Str., Chabany, Kyiv region, 08162, Ukraine

Voitsitskiy Volodymyr Mikhaylovych,

Doctor of Biological Sciences, Professor,

Leading Researcher

Ukrainian Laboratory of Quality and Safety of Agricultural Products
of the National University of Life
and Environmental Sciences of Ukraine

7, Mashinobudivnykiv Str., Chabany, Kyiv region, 08162, Ukraine

Korniyenko Valentina Ivanivna,
Doctor of Biological Sciences, Professor
Director
Ukrainian Laboratory of Quality and Safety of Agricultural Products
of the National University of Life
and Environmental Sciences of Ukraine
7, Mashinobudivnykiv Str., Chabany, Kyiv region, 08162, Ukraine

The project was implemented with the support of



The Center for Ukrainian and European Scientific Cooperation is a non-governmental organization, which was established in 2010 with a view to ensuring the development of international science and education in Ukraine by organizing different scientific events for Ukrainian academic community.

The priority guidelines of the Centre for Ukrainian and European Scientific Cooperation

1. International scientific events in the EU

Assistance to Ukrainian scientists in participating in international scientific events that take place within the territory of the EU countries, in particular, participation in academic conferences and internships, elaboration of collective monographs.

2. Scientific analytical research

Implementation of scientific analytical research aimed at studying best practices of higher education establishments, research institutions, and subjects of public administration in the sphere of education and science of the EU countries towards the organization of educational process and scientific activities, as well as the state certification of academic staff.

3. International institutions study visits

The organisation of institutional visits for domestic students, postgraduates, young lecturers and scientists to international and European institutes, government authorities of the European Union countries.

4. International scientific events in Ukraine with the involvement of EU speakers

The organisation of academic conferences, trainings, workshops, and round tables in picturesque Ukrainian cities for domestic scholars with the involvement of leading scholars, coaches, government leaders of domestic and neighbouring EU countries as main speakers.

Contacts:

Head Office of the Center for Ukrainian and European Scientific Cooperation:
88000, Uzhhorod, 25, Mytraka str.
+38 (099) 733 42 54
info@cuesc.org.ua

www.cuesc.org.ua

NOTES

**TOPICAL ISSUES OF THE DEVELOPMENT
OF VETERINARY MEDICINE
AND BREEDING TECHNOLOGIES**

Scientific monograph

Izdevniecība “Baltija Publishing”
Valdeķu iela 62 – 156, Rīga, LV-1058
E-mail: office@baltijapublishing.lv

Iespiests tipogrāfijā SIA “Izdevniecība “Baltija Publishing”
Parakstīts iespiešanai: 2022. gada 31. oktobris
Tirāža 150 eks.