

Видається з 1996 року

Засновник і видавець
Сумський національний аграрний
університет

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 23689-13529 Р від 21.11.2018 р.

Редакційна колегія серії

Шкромада О. І., доктор ветеринарних
наук, професор, редактор, Сумський
національний аграрний університет
(Україна)

Березовський А. В., доктор
ветеринарних наук, професор,
Сумський національний аграрний
університет (Україна)

Євстаф'єва В. О., доктор
ветеринарних наук, професор,
Полтавська державна аграрна академія
(Україна)

Камбур М. Д., доктор ветеринарних наук,
професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Кассіч В. Ю., доктор ветеринарних
наук, професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Касяненко О. І., доктор ветеринарних
наук, професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Нагорна Л. В., доктор ветеринарних
наук, професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Палій А. П., доктор ветеринарних
наук, професор, ННЦ «Інститут
експериментальної і клінічної
ветеринарної медицини» (Україна)

Петров Р. В., доктор ветеринарних наук,
професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Пецька-Кіліб Ева, кандидат
ветеринарних наук,
Вроцлавський університет наук про
довкілля та життя (Польща)

Ребенко Г. І., кандидат ветеринарних
наук, доцент, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Сатторов Носирджон, доктор
біологічних наук, доцент, Таджикиська
академія сільськогосподарських наук
(Таджикистан)

Скляр О. І., доктор ветеринарних наук,
професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Сурай П. Ф., доктор біологічних наук,
професор (Великобританія)

Улько Л. Г., доктор ветеринарних наук,
професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Фотіна Г. А., доктор ветеринарних наук,
професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

Фотіна Т. І., доктор ветеринарних наук,
професор, Сумський національний
аграрний університет (Україна)

ВІСНИК СУМСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО АГРАРНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Виходить 4 рази на рік

Серія «Ветеринарна медицина»
Випуск 1 (60), 2023

ЗМІСТ

Kasianenko Oksana, Nahorna Liudmyla, Rebenko Halyna, Kasianenko Sergii
Epidemiological characteristics of streptococcus suis infection3

Баранник М. О., Тутук В. І., Чекан О. М.
Порівняльна характеристика деяких показників гомеостазу
при знеболюванні дрібних тварин.....10

Березовський А. В., Петров В. В., Гаврилук Г. Ю., Вареник Л. В.
Розробка принципів профілактики бактеріальних хвороб птиці
за використання альтернативних методів.....16

Бондаренко І. В., Лазоренко А. Б.
Концентрація сполучно-тканинних біополімерів цервікального слизу корів
за різних стадій естрального циклу та анафродизії.....22

Демидко О. С.
Метаболічні процеси в рубці телят при згодовуванні рослинних кормів.....28

Довгій Ю. Ю., Березовський А. В., Прус П. М., Згозінська О. А., Бездітко Л. В.
Ефективність настоянки чемериці проти ектопаразитів у тварин.....33

Ковальчук І. І., Федорук Р. С., Співак М. Я., Цап М. М., Пилипець А. З., Андрощулік Р. Л.
Вплив впоювання з цукровим сиропом пробіотика *Lactobacillus casei* B-7280
в різних дозах на життєздатність бджіл.....39

Коленченко В. А.
Резистентність організму телят після народження
та у імпринтинг-періоді залежно від функціонального стану.....46



Видавничий дім
«Гельветика»
2023

Науковий журнал
«Вісник Сумського національного
аграрного університету»
Серія: ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА»
визнано фаховим виданням
Категорії «Б» в галузі ветеринарних
наук (наказ МОН України
від 24.09.2020 р. № 1188)

Науковий журнал «Вісник
Сумського національного аграрного
університету» індексується в
Міжнародних наукометричних базах
Index Copernicus, ResearchBib

Матеріали журналу знаходяться у
вільному доступі на сайті
<https://snaubulletin.com.ua/index.php/vm>

Усі статті проходять процедуру
таємного рецензування. До
публікації в журналі не допускаються
матеріали, якщо є достатньо підстав
вважати, що вони є плагіатом.

Відповідальність за точність
наведених даних і цитат
покладається на авторів.

Матеріали друкуються українською
та англійською мовами.

У разі цитування посилання на
«Вісник Сумського національного
аграрного університету» обов'язкове

Друкується згідно з рішенням
вченої ради
Сумського національного
аграрного університету
(Протокол № 13 від 27.03.2023 р.)

Видавництво і друкарня –
Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса,
вул. Інглєзі, 6/1
Телефони: +38 (095) 934-48-28,
+38 (097) 723-06-08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.

Тираж 100 пр.
Зам. № 0623/356

© Сумський національний
аграрний університет, 2023

Лазоренко А. Б., Бондаренко І. В., Мусієнко Ю. В.
Зміни рівнів аутоантитіл до клітинних фосфоліпідів, цитоплазми нейтрофілів
та нуклеарних антигенів за хронічного ламініту в коней.....51

Лівощенко Л. П., Лівощенко Є. М.
Аналіз стійкості до антибіотиків збудника сальмонельозу, виділеного від птиці57

**Маслюк А. В., Орбаченко О. Л., Романько М. Є., Клочков В. К., Єфімова С. Л.,
Кавок Н. С., Курбацька О. В.**
Стан метаболічних показників крові білих щурів за субхронічного перорального
надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу.....63

Петров Р. В., Решетило О. І., Зон Г. А., Кистерна О. С., Решетило Є. О.
Ефективність імуностимуляторів при лікуванні котів,
хворих на герпесвірусний ринотрахеїт.....74

Рибачук Ж. В.
Ембіотик – сучасний засіб стимуляції клітинного імунітету.....81

Рисований В. І., Панасенко О. С., Назаренко С. М., Степушенко І. В.
Епізоотологічні особливості, діагностика та ефективність лікування м'ясоїдних,
хворих на диروفіляріоз.....87

Самойлюк В. В., Козій М. С., Білий Д. Д.
Динаміка площі кишечника та лімфоїдних утворів асоційованих
з його слизовою оболонкою на ранніх етапах постнатального морфогенезу у свиней.....94

Чекан О. М.
Показники відтворення при використанні підкислювачів за мікотоксикозів.....101

Березовський А. В., Довбня А. О.
Визначення показників токсичності нового протимаститного препарату
на основі преднізолону та цефквіному сульфату.....108

Зон І. Г., Зон Г. А., Івановська Л. Б., Труба О. О.
Розробка терапевтичного протоколу за лікування дрібних домашніх тварин,
хворих на кишковий ієрсиніоз.....114

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STREPTOCOCCUS SUIIS INFECTION

Kasianenko Oksana

Doctor of Veterinary Sciences, Professor
Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine
ORCID ID: 0000-0001-8453-1957
oksana_kasjanenko@ukr.net

Nahorna Liudmyla

Doctor of Veterinary Sciences
Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine
ORCID ID: 0000-0001-8307-183X
lvn_10@ukr.net

Rebenko Halyna

PhD of Veterinary Science
Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-1884-4901
rebenko.halina@gmail.com

Kasianenko Sergii

PhD of Veterinary Science
Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-5474-5804
ksm.76@ukr.net

Streptococcal infections have a significant impact on pig farming worldwide, including in Ukraine, resulting in significant economic losses for livestock farmers. Streptococcus is considered one of the primary zoonotic diseases in pigs, often causing meningitis, septicemia, or arthritis, and can also be dangerous for humans. For many years, experts have managed to control the spread of this infection quite effectively. However, in recent years, due to antibiotic resistance, this infection is becoming more widespread. Given the importance and danger of this pathogen for pigs, this problem is still relevant in pig farming. The main etiological factor of streptococcal infections in pigs is Streptococcus suis (S. suis), which are gram-positive bacteria that are either aerobic or facultatively anaerobic. Most streptococci have capsules, do not form spores, and cannot move. The structure of the streptococcal antigen is complex and consists of three primary components, namely group-specific antigen, type-specific antigen, and nuclear protein antigen. β -type hemolytic streptococcus has highly pathogenic properties, and there are 35 serotypes based on different characteristics of the capsular antigen. S. suis serotype 2 is commonly isolated from clinically ill piglets and is considered the most virulent subtype of the organism. The pathogenicity of this bacterium for animals is related to its primary pathogenic factors, including the capsule, toxin, and enzymes.

S. suis is widespread, and newborn piglets, suckling piglets, and pregnant sows are most susceptible to infection, while adult pigs are more resistant. S. suis tends to peak during weaning and mating, and piglet susceptibility to S. suis decreases with age. S. suis occasionally infects dogs, cats, rodents, cattle, sheep, and horses. It can also infect humans and has become a serious endemic threat to public health. The primary modes of transmission are alimentary and respiratory infections. People typically become infected by contacting sick animals. Infected animals often show symptoms such as pneumonia, wet dermatitis, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, arthritis, and pharyngitis, among others. Outbreaks of the disease caused by S. suis usually occur throughout the year without any significant seasonal patterns.

Key words: streptococcosis, S. suis infection, etiology, epidemiology.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.1>

Introduction. In the swine industry, streptococcosis is considered a major infectious disease that often co-occurs with meningitis, septicemia, or arthritis. These diseases result in significant financial losses for the pig business and are significant factors in the need to treat large herds of pigs with antibiotics as a preventative measure. It has been established that *Streptococcus suis* (S. suis), first reported in 1954, is the etiological agent for this type of persistent bacterial illness (Gottschalk, Segura, & Xu, 2007; Hughes et al., 2009). S. suis can

also infect humans and has become a serious endemic public health threat.

S. suis is a gram-positive bacterium, aerobic or facultative anaerobic. The bacteria are 1~2 μm in diameter, single or double, oval in shape, and present long chains in liquid medium. The longer the chain, the stronger the pathogenicity (Segura, Fittipaldi, Calzas, & Gottschalk, 2017). Most streptococci have visible capsules in young cultures and do not have flagellates, form spores, or move. The colonies are small, pale, transparent, and slightly sticky.

Streptococcus produces obvious β -type hemolysis on the blood plate. The colonies are round, moist, smooth, and translucent after being cultured at 37 on the blood Martin agar plate for 24h. *Streptococcus suis* produces α or β hemolysis on the blood plate, usually α hemolysis first and β hemolysis after delayed culture, or there is no hemolysis around the colony. Scraping the colony can reveal alpha or beta hemolysis. *Streptococcus suis* type 2 shows alpha hemolysis on sheep blood plate and beta hemolysis on horse blood plate.

The structure of streptococcus antigen is complex, with three main components: group-specific antigen, type-specific antigen, and nuclear protein antigen (Collin & Ehlers, 2013). (1) Group-specific antigen (C antigen), a polysaccharide component in the cell wall of the hammer bulb, has group specificity and is haptens, with an antigenic determinant of amino carbohydrate. Based on this, the Lancefield method divides streptococcus into 20 serogroups according to different antigens. (2) Type-specific antigen, a protein component of streptococcus cell wall, is located on the surface of C antigen, so it is also called surface antigen (Feng et al., 2014). The antigen can be divided into four components: M, T, R, and S, among which the M component is related to bacterial virulence, has anti-phagocytic activity, and is related to immunity. Based on the different M proteins, the bacteria can be classified into their respective groups. For example, group C can be divided into more than 20 types, group D into 10 types, and group E into 6 types. (3) The nucleoprotein antigen, also known as P antigen, is a non-specific antigen. The P antigen of various streptococci has the same property and is the main component of bacteria, without group or type specificity.

According to the hemolysis phenomenon, streptococci can be divided into α , β , and γ streptococci. α -type hemolytic streptococci have weak virulence and are more conditional pathogenic bacteria. β -type *Streptococcus haemolyticus* is highly pathogenic, while γ -type *Streptococcus haemolyticus* is generally not pathogenic.

Based on the distinctive characteristics of the capsule antigen, bacteria can be classified into 35 serotypes (types 1-34 and 1/2) (Okwumabua, Williamson, Pearson, & Sahl, 2020). Serotype 2 of *S. suis* is commonly isolated from sick piglets and is believed to be the most virulent subtype of the organism. *Streptococcus* has a relatively active biochemical reaction and can ferment lactose, sucrose, trehalose, and heptoxin, but does not ferment mannose and arabinose. The pathogenicity of this bacterium to animals is associated with its main pathogenic factors, including the capsule, toxin, and enzymes (T. Li & Yu, 2019).

The classical virulence factor of *S. suis* 2 (SS2) is the capsular polysaccharide (CPS). CPS is a typing marker of SS2 and an important protein and virulence factor for SS2 to resist phagocytosis by macrophages. The capsule mainly comprises N-acetylneuraminine, galactose, glucose, rhamnose, and N-acetylglucosamine (T. Li & Yu, 2019; M. Liu, Xia, Liu, & Kasianenko, 2021). Compared to the wild strain, the CPS deletion strain's resistance to phagocytosis and macrophage killing was significantly reduced. CPS not only contributed to SS2 strains' resistance to phagocytosis-

mediated killing but also played a significant role in evading trapping and further killing by neutrophil extracellular traps (NETs) (J. Zhao et al., 2015).

Sulysin (Sly) is a cholesterol-dependent pore-forming cytotoxin found in most virulent strains of SS2. It is expressed in the medium and secreted in the supernatant. The mature Sly protein has a molecular weight of approximately 54kDa. However, Sly loses its hemolytic activity after oxidation, and its hemolytic activity can be inhibited by cholesterol (Lv et al., 2014). Sly plays a crucial role in damaging various cells and the process of SS2 invading the central system and destroying the blood-brain barrier (BBB). Furthermore, Sly can induce changes in host cytoskeleton and the release of pro-inflammatory and immunomodulatory cytokines and chemokines such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-10 (IL-10) (Vötsch et al., 2019).

Muramidase-released protein (MRP) and Extracellular factor (EF) are two important virulence factors of *Streptococcus suis* 2 (SS2). MRP is a 136 kDa cell wall protein that is released after the action of bacterial enzymes on virulent SS2. Research has found that MRP may play a significant role in crossing the blood-brain barrier (BBB) and binding to the host cell, and the variable regions of MRP are involved in virulence (Q. Li, Fu, et al., 2017). On the other hand, EF is an extracellular protein with a molecular weight of approximately 110kDa that is encoded by the epf gene. EF is a secreted protein and can only be detected in the supernatant of the culture medium. Both MRP and EF are related to the virulence of SS2, but natural strains lacking MRP and EF can still be pathogenic. It may be that the strains expressing MRP and EF are more virulent than the strains without MRP and EF (Guo et al., 2021). However, both MRP and EF can be expressed in SS2 strains isolated from diseased pigs in China, while the non-pathogenic strains did not express MRP and EF (J. Wang et al., 2017).

Fibronectin- and fibrinogen-binding protein (FBPS) is an unanchored adhesion protein that enhances the colonization ability of *Streptococcus suis* (S. Zhang et al., 2016). FBPS consists of two domains with unique folds, where the C-terminus binds to host cells through fibronectin, while the N-terminus attaches to the bacterial surface, promoting the adhesion of SS2 to host cells (Xia et al., 2019). FBPS deletion significantly reduces the virulence of the strain compared to the wild-type strain (M. Liu et al., 2021). FBPS can also activate the signaling pathway through the β 1 integrin receptor to induce chemokine production (Musyoki et al., 2016).

Another novel virulence factor is the **surface secretory component, H-factor binding protein (FhbP)**. Factor H is a vital regulator of the complement pathway, and many pathogens recruit factor H to their surface to reduce complement-mediated killing and enhance adhesion and invasion of host cells. The first H-binding protein discovered was named Fhb. Fhb defective mutants were shown to be completely non-toxic and to have reduced survival in whole human blood or human neutrophils in pig infection models (Pian et al., 2012). Later, a second factor H-binding protein, named Fhbp, was reported. Pre-incubation of

eight SS2FhbP proteins with FhbP polyclonal antibodies significantly reduced the ability of SS2 to bind H factor (Q. Li, Ma, et al., 2017). Studies have shown that the binding of H factor to cells enhances the adhesion and invasion of human laryngeal carcinoma epithelial cells (HEp-2) by SS2.

Capsular polysaccharide sialic acid. Sialic acid is a component of the capsular polysaccharide of *Streptococcus suis*. In comparison to wild-type strains, it has been found that these strains can damage the blood-brain barrier (BBB) and cause meningitis (Shi et al., 2012). In vitro studies with whole blood cells from mice have shown that the secretion levels of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and interleukin-6 (IL-6) in the sialic-deficient group were higher compared to those in the wild-type group, and the capsule sialic acid may inhibit the host's recognition and immune response to SS2. The substitution of α -2,6 sialtransferase in SS2 and SS14 by α 2,3-6 sialtransferase affects the synthesis of bacterial CPS (Roy et al., 2018), suggesting that sialic acid and its linking form (α -2,6 bonds) affect *Streptococcus suis* virulence by affecting the synthesis of CPS.

S. suis serine-rich repeat protein 1. Serine-rich repeat protein (SRRP) plays a crucial role in the pathogenicity of *Streptococcus suis*. *S. suis* serotype Chz has a secreted protein encoded by a 50K gene island, named *S. suis* serine-rich repeat protein 1 (SssP1) (Y. Zhang et al., 2018). SssP1 contains 4,647 amino acid residues and is composed of 3 non-repeating regions and 3 repeating regions, making it the longest SRRP discovered in recent years. Animal infection tests using mouse models have shown that the median lethal dose of the sssP1 gene deletion strain (Δ sssP1) was significantly increased compared to the wild-type strain. Moreover, Δ sssP1 exhibited reduced adhesion to HEp-2 cells and human microvascular endothelial cells (HBMECs). This novel pathogenic mechanism mediated by SssP1 protein indicates its importance in *Streptococcus suis* virulence.

Heme-binding protein SntA: The outer membrane protein SntA was identified as a cell wall-anchored heme-binding protein. Incubation of bacteria with human serum showed that the surface C3 deposition and membrane attack complex (MAC) of the SS2 SntA gene deletion mutant (Δ sntA) was significantly higher than that of the parent and complementary strains. The Δ sntA strain showed reduced anti-phagocytosis, blood survival, and in vivo colonization in mice infection (Deng et al., 2018). SntA can interact with C1q, one of the components of complement C1, and inhibit complement activation through classical pathways. SntA can also lead to complement depletion through classical and lectin pathways, thereby mediating complement escape. The SntA protein is involved in the acquisition of heme by SS2. In vivo infection tests in pigs have shown that the parent strain causes more severe symptoms than the Δ sntA strain. Δ sntA is a newly discovered protein responsible for the virulence of *Streptococcus suis*.

Pilin: The srtBCD gene cluster in *S. suis* is considered a pili-associated cluster, which contains three sorting enzyme genes (srtB, srtC, and srtD) and several pili protein genes (sbp1, sbp2, sbp3, sbp4). SBP1 is expressed in highly virulent SS2 chrysanthemum strains and is related to the

adhesion of SS2 to HEp-2 cells (Qian et al., 2018). SBP1 does not affect SS2 invasion of HEp-2 cells, macrophage-mediated phagocytosis, and bacterial survival in RAW264.7 cells (mouse macrophages). Deletion of the sbp1 gene does not reduce the lethality of SS2 to zebrafish and mice; sbp2 gene was only widely found in the highly pathogenic strains of SS2 (Yu et al., 2016). The recombinant protein SBP2 can also adhere to HEp-2 cells, and SBP2 can bind laminin (LN) and fibronectin (FN), suggesting that SBP2 may promote the adhesion process.

Oligopeptide-binding protein: The oligopeptide-binding protein (OppA) is an immunogenic protein expressed during the infection of piglets by the SS2 strain (F. Zheng et al., 2018). The OppA deletion mutant (Δ oppA) of SS2 exhibited slower growth than the wild-type strain. Adhesion of Δ oppA to human epithelial cells was significantly reduced compared to the wild-type strain. Mouse infection studies showed that OppA deletion significantly weakened the pathogenicity of highly virulent SS2 strains, suggesting that OppA plays an important role in SS2 infection. The OppA protein of SS2 can bind to laminin (LN) and fibronectin (FN), and the recombinant OppA protein can adhere to human HEp-2 cells, indicating that OppA may be involved in the adhesion process of SS2.

Enzymes: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is an essential virulence factor in SS2. SDS-PAGE analysis has revealed that *Streptococcus suis* DPP-4 exhibits hydrolytic activity against porcine antimicrobial peptide PR-39 protein, indicating its role in bacterial resistance to host immune defenses (LeBel et al., 2018). Addition of recombinant DPP4 to growth medium resulted in decreased sensitivity of porcine frontalong to PR-39. Stimulation of HBmecs with PR-39 led to increased secretion of the chemokine interleukin-8 (IL-8). However, pretreatment of PR-39 with DPP-4 prevented the increase in IL-8 secretion, suggesting that DPPIV produced by *S. suis* can degrade PR-39 and reduce its bactericidal and immunomodulatory effects.

5'-Nucleotidase enzyme: The 5'-nucleotidase enzyme of *Streptococcus suis* has been found to convert 2'-deoxyadenosine monophosphate to 2'-deoxyadenosine and synthesize adenosine in the blood of mice (Dai et al., 2018). 2'-deoxyadenosine can induce caspase-3 dependent death in mouse macrophages, and in vivo infection experiments have shown that the synthesis of 2'-deoxyadenosine by the 5'-nucleotidase enzyme causes mononucleosis in the blood of mice. Transcriptome analysis of blood components in mice infected with virulent and defective strains revealed that 5'-nucleotides may suppress neutrophil function and immune response through adenosine-mediated suppression. These findings suggest that *S. suis* inhibits the host immune response through 5'-nucleotidase-mediated syntheses of 2'-deoxyadenosine and adenosine, which is a newly discovered pathogenic mechanism in *S. suis*.

Serine/threonine kinase (STK) is involved in regulating bacterial stress response, biofilm formation, cell wall biosynthesis, development, metabolism, and virulence. Studies have shown that the ability of a SS2 strain with a defective stk gene (Δ stk) to adhere to and invade

HBMECs and mouse brain microvascular endothelial cells (bEnd.3 cells) and cross the blood-brain barrier (BBB) was significantly reduced compared to the wild-type strain (C. Zhang et al., 2017). The wild-type strain was found to infect claudin-5, which is a component of tight junctions in BBB, more efficiently than the Δ stk strain. However, no significant difference was observed in the Claudin-5 mRNA level in bEnd.3 cells infected by the wild-type strain and the Δ stk strain. In bEnd.3 cells infected with the Δ stk strain, the expression of ubiquitin E3 ligase was reduced by 1.5 times, indicating that STK may affect the expression of steroid D1 and promote the degradation of claudin-5 through ubiquitination regulation. This allows SS2 to pass through the BBB and cause infection.

Transcription factors and regulatory systems. VraSR Regulatory system. *Staphylococcus aureus* is capable of reacting to B-lactam and vancomycin (Yin, Daum, & Boyle-Vavra, 2006) via a phospho-transfer-mediated signaling pathway composed of histidine protein kinases (VraS) and response regulatory proteins (VraR). In *Streptococcus suis*, VraSR is a newly discovered binary regulatory system. A *urasR* gene deletion mutant (Δ vraSR) was constructed, which showed increased susceptibility to phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes (PMN) and sensitivity to oxidant and lysozyme (Chang et al., 2018). The virulence of the Δ vraSR mutant was significantly reduced in vitro and in vivo mouse infections. Therefore, VraSR is a key regulatory system that contributes to the survival of *Streptococcus suis* in the bloodstream and enhances resistance to host innate immunity.

The Spx protein is a widespread regulator in many bacteria, and two Spx proteins, SpxA1 and SpxA2, have been identified in SS2 (C. Zheng et al., 2017). Mutant strains, Δ sprA1 and Δ sprA2, were constructed, and it was found that SpxA1 helps SS2 resist oxidative stress, while SpxA2 helps SS2 resist sodium chloride and SDS stress. Both Spx regulatory proteins are also involved in the nutritional metabolism of SS2. In a mouse infection model, the two Spx regulatory proteins were shown to promote tissue colonization of SS2 and induce the host's synthesis of inflammatory factors. Comparison of the transcription profiles of wild and mutant strains showed that 165 and 404 genes were differentially expressed in Δ sprA1 and Δ sprA2, respectively, indicating that the Spx protein is a global regulatory factor.

Other virulence factors.

MurB-potABCD Operon: Role in Polyamine Transport and PG Synthesis

Polyamines play an important role in bacterial virulence, antibiotic resistance, biofilm formation, and innate immunity against the host. In *Streptococcus suis*, two polyamine transport systems, PotAB-CD and a bacterial adenosine triphosphate system, are involved in polyamine transport. PotA catalyzes hydrolysis of ATP to transport polyamines, while PotB and PotC form polyamine transport channels and PotD binds polyamines.

The acetylglucosaminolpyruvate reductase gene (*murB*) is also important in *S. suis*, as it is involved in peptidoglycan (PG) synthesis. Tests using SS2 parental strains and *potA*

gene deletion strains (Δ potA) revealed that PotABCD is responsible for polyamine uptake, with PotA being critical for energy production. Notably, the PG chain of Δ potA mutants was prolonged, and abnormal cell division morphology was observed, suggesting that *murB* co-transcription with the *potABCD* gene is biologically significant.

Furthermore, polyamines act as feedback regulators of PotA activity and as regulators of PG synthesis and hydrolysis. Thus, the *murB-potABCD* operon plays an essential role in the normal life of *S. suis*, with PotAB-CD facilitating polyamine transport and regulation of polyamines in PG synthesis.

VirD4-VirB4 Secretion System. The virulence factors VirD4-VirB4, located on the 89K virulence island, belong to the first and N-type secretion systems (T4SS). In mice infected with SS2 and suffering from toxic shock syndrome (STSLs), this system stimulates an enhanced immune response from the host (Y. Zhao et al., 2011). VirD4 is one of the components of the N-type secretion system, and the *virD4* gene of SS2 was knocked out. Compared to the wild-type strain, the expression of pro-inflammatory cytokines was downregulated in mice or cell lines infected by the VirD4 gene-deletion strain, and the strain's ability to resist phagocytosis and virulence were reduced (Jiang et al., 2016). *Streptococcus suis* upregulates *virD4* expression under oxidative stress.

Epidemiology: Susceptible Hosts and Symptoms

S. suis is a widespread pathogen, with pigs being the most susceptible host. Epidemiological studies have shown that under natural conditions, all strains of pigs can be infected with *S. suis*. Newborn piglets, lactating piglets, and pregnant sows are the most susceptible, followed by feeder pigs, while adult pigs are the most resistant. *S. suis* tends to peak during weaning and mixing, and the susceptibility of piglets to *S. suis* decreases as they age. In addition to pigs, *S. suis* can also occasionally infect dogs, cats, rodents, cattle, sheep, and horses. Infected animals often develop symptoms such as pneumonia, wet dermatitis, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, arthritis, pharyngitis, suppurative pneumonia, and even sudden death. Among experimental animals, domestic rabbits are the most sensitive to *S. suis*. Infections with highly virulent SS2 strains can cause rabbits to die within 24 hours. Subcutaneous, muscular, and intravenous inoculation can lead to an increase in body temperature and even death in rabbits. BALB/C mice are often used as animal models of *S. suis* infection. Although rare, *S. suis* can also infect humans, with symptoms including fever, chills, headache, fatigue, abdominal pain, diarrhea, and general discomfort. In some cases, it can lead to human meningitis, permanent deafness, sepsis, endocarditis, and even death. However, most of the infected people were individuals who had close contact with pigs.

Route of transmission: The main mode of transmission of *S. suis* from pig to pig is through respiratory infection, but it has not been established whether *S. suis* can infect humans through respiratory infection. Close contact with pigs is the most common source of human infection, primarily through the digestive tract and wounds. After an incubation period, the infection will manifest, causing inflammatory reactions

and septicemia. Diseased and infected pigs are the primary source of *S. suis* disease, often entering the body through the mouth or nasal cavity and settling in the tonsils. The pathogen is present in the urine, blood, viscera, nasal fluid, tonsils, saliva, and swollen joints of pigs. *S. suis* disease is typically transmitted horizontally by aerosol or direct contact, with pathogens being transmitted through the digestive, respiratory, and reproductive tracts. Pathogens can also be transmitted through contaminants. *Musca domestica* carrying *S. suis* can survive for 2 to 5 days and can mechanically carry pathogens within or between pig farms. Natural transmission can also occur between diseased mice and pigs. Additionally, birds have been reported as potential vectors, but this is yet to be confirmed. Mother-to-child transmission is also an important channel for the transmission of *S. suis*. If *S. suis* is present in the reproductive tract of the sow, piglets are at risk of infection during delivery, although the mechanism is not well understood. Surgical trauma is also a possible route of infection; as poor disinfection can lead to the spread of *S. suis* disease.

Susceptible population: *S. suis* can also infect humans, causing various diseases such as endocarditis, permanent deafness, meningitis, sepsis, DIC, suppurative arthritis, and endophthalmitis (Hlebowicz, et al., 2019). Butchers, slaughterhouse workers, housewives, and other professionals involved in raw pork processing and sales are at a higher risk of infection (Vadeboncoeur, et al., 2003). Farmers are also at a high risk of infection, especially those who kill, eat, and skin sick pigs. The first human infection of *S. suis* in Tianjin was reported from handling dead pigs with skin disease. People with weakened immune systems may experience more severe

symptoms upon infection (Arends, J., et al., 1988). *S. suis* infection in pigs can manifest as acute hemorrhagic septicemia, endocarditis, meningitis, arthritis, dysentery in lactating pigs, and abortion in pregnant pigs (Hughes, et al., 2009).

Seasonality. Outbreaks of *S. suis* disease usually occur throughout the year without a clear seasonal pattern, although most occur between May and November and are endemic. The incubation period is typically around 7 days (Norton et al., 1999). Acute septicemia of *S. suis* disease can spread rapidly and cause heavy losses in a short period of time, making early prevention crucial. Chronic *S. suis* disease is often sporadic and endemic. Stress and changes in external factors are important contributors to *S. suis* infection (Wang et al., 2022). Changes in stress factors, such as overcrowding, sudden climate changes, poor ventilation, immunization, and mixing, can trigger outbreaks of *S. suis* disease. Co-infections with other pathogens such as blue ear disease virus, porcine pseudorabies virus, and *Bordetella bronchiseptica* are also common. In general, intensive pig farming practices are associated with a higher risk of infection (Timoney, 2022).

Conclusion. This study investigates the etiological factors of streptococcal infection in pigs and provides detailed information on the biological properties of the causative agent, *Streptococcus suis*. The study also highlights the key epidemiological aspects of the disease, including susceptible animals, routes of transmission, susceptible populations, and seasonality. Given the significant threat and widespread distribution of *Streptococcus suis*, future research will focus on investigating its antibiotic resistance to various antibacterial drugs.

References:

1. Arends, J., & Zanen, H. (1988). Meningitis caused by *Streptococcus suis* in humans. *Reviews of infectious diseases*, 10(1), 131-137.
2. Chang, P., Li, W., Shi, G., Li, H., Yang, X., Xia, Z., & Bei, W. (2018). The *VraSR* regulatory system contributes to virulence in *Streptococcus suis* via resistance to innate immune defenses. *Virulence*, 9(1), 771-782.
3. Collin, M., & Ehlers, M. (2013). The carbohydrate switch between pathogenic and immunosuppressive antigen-specific antibodies. *Experimental dermatology*, 22(8), 511-514.
4. Dai, J., Lai, L., Tang, H., Wang, W., Wang, S., Lu, C., & Wu, Z. (2018). *Streptococcus suis* synthesizes deoxyadenosine and adenosine by 5'-nucleotidase to dampen host immune responses. *Virulence*, 9(1), 1509-1520.
5. Deng, S., Xu, T., Fang, Q., Yu, L., Zhu, J., Chen, L., & Zhou, R. (2018). The surface-exposed protein SntA contributes to complement evasion in zoonotic *Streptococcus suis*. *Frontiers in Immunology*, 9, 1063.
6. Feng, Y., Zhang, H., Wu, Z., Wang, S., Cao, M., Hu, D., & Wang, C. (2014). *Streptococcus suis* infection: an emerging/re-emerging challenge of bacterial infectious diseases? *Virulence*, 5(4), 477-497.
7. Gottschalk, M., Segura, M., & Xu, J. (2007). *Streptococcus suis* infections in humans: the Chinese experience and the situation in North America. *Animal health research reviews*, 8(1), 29-45.
8. Guo, G., Du, D., Yu, Y., Zhang, Y., Qian, Y., & Zhang, W. (2021). Pan-genome analysis of *Streptococcus suis* serotype 2 revealed genomic diversity among strains of different virulence. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(2), 637-647.
9. Hlebowicz, M., Jakubowski, P., & Smiatacz, T. (2019). *Streptococcus suis* meningitis: epidemiology, clinical presentation and treatment. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 19(8), 557-562.
10. Hughes, J. M., Wilson, M. E., Wertheim, H. F., Nghia, H. D. T., Taylor, W., & Schultz, C. (2009). *Streptococcus suis*: an emerging human pathogen. *Clinical infectious diseases*, 48(5), 617-625.
11. Jiang, X., Yang, Y., Zhou, J., Zhu, L., Gu, Y., Zhang, X., & Fang, W. (2016). Roles of the putative type IV-like secretion system key component VirD4 and PrsA in pathogenesis of *Streptococcus suis* type 2. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 6, 172.
12. LeBel, G., Vaillancourt, K., Yi, L., Gottschalk, M., & Grenier, D. (2018). Dipeptidylpeptidase IV of *Streptococcus suis* degrades the porcine antimicrobial peptide PR-39 and neutralizes its biological properties. *Microbial pathogenesis*, 122, 200-206.
13. Li, Q., Fu, Y., Ma, C., He, Y., Yu, Y., Du, D., Zhang, W. (2017). The non-conserved region of MRP is involved in the virulence of *Streptococcus suis* serotype 2. *Virulence*, 8(7), 1274-1289.
14. Li, Q., Ma, C., Fu, Y., He, Y., Yu, Y., Du, D., . . . Zhang, W. (2017). Factor H specifically capture novel Factor

- H-binding proteins of *Streptococcus suis* and contribute to the virulence of the bacteria. *Microbiological research*, 196, 17-25.
15. Li, T., & Yu, X. (2019). Isolation and identification of *Streptococcus suis*. *Swine Production*(3), 116-118.
 16. Liu, M., Xia, X., Liu, X., & Kasianenko, O. (2021). Research Progress on the pathogenic mechanism of *Streptococcus suis* 2. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 23(104), 30-35.
 17. Liu, W., Tan, M., Zhang, C., Xu, Z., Li, L., & Zhou, R. (2018). Functional characterization of murB-potABCD operon for polyamine uptake and peptidoglycan synthesis in *Streptococcus suis*. *Microbiological research*, 207, 177-187.
 18. Lv, Q., Hao, H., Bi, L., Zheng, Y., Zhou, X., & Jiang, Y. (2014). Suiysin remodels the cytoskeletons of human brain microvascular endothelial cells by activating RhoA and Rac1 GTPase. *Protein & cell*, 5(4), 261-264.
 19. Musyoki, A. M., Shi, Z., Xuan, C., Lu, G., Qi, J., Gao, F., . . . Haywood, J. (2016). Structural and functional analysis of an anchorless fibronectin-binding protein FBPS from Gram-positive bacterium *Streptococcus suis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(48), 13869-13874.
 20. Norton, P. M., Rolph, C., Ward, P. N., Bentley, R. W., & Leigh, J. A. (1999). Epithelial invasion and cell lysis by virulent strains of *Streptococcus suis* is enhanced by the presence of suiysin. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 26(1), 25-35.
 21. Okwumabua, O., Williamson, C. H., Pearson, T. R., & Sahl, J. W. (2020). Draft Genome Sequence of a *Streptococcus suis* Isolate from a Case of Cattle Meningitis. *Microbiology Resource Announcements*, 9(19), e00153-00120.
 22. Pian, Y., Gan, S., Wang, S., Guo, J., Wang, P., Zheng, Y., & Yuan, Y. (2012). Fhb, a novel factor H-binding surface protein, contributes to the antiphagocytic ability and virulence of *Streptococcus suis*. *Infection and immunity*, 80(7), 2402-2413.
 23. Qian, Y., Zhang, Y., Yu, Y., Li, Q., Guo, G., Fu, Y., . . . Zhang, W. (2018). SBP1 is an adhesion-associated factor without the involvement of virulence in *Streptococcus suis* serotype 2. *Microbial pathogenesis*, 122, 90-97.
 24. Roy, D., Takamatsu, D., Okura, M., Goyette-Desjardins, G., Van Calsteren, M.-R., Dumesnil, A., & Segura, M. (2018). Capsular sialyltransferase specificity mediates different phenotypes in *Streptococcus suis* and Group B *Streptococcus*. *Frontiers in microbiology*, 9, 545.
 25. Segura, M., Calzas, C., Grenier, D., & Gottschalk, M. (2016). Initial steps of the pathogenesis of the infection caused by *Streptococcus suis*: fighting against nonspecific defenses. *FEBS letters*, 590(21), 3772-3799.
 26. Shi, J., Hu, D., Zhu, J., Zhang, X., Hou, T., Guo, J., & Wang, C. (2012). Capsular saliva acid of *Streptococcus suis* 2 influences virulence and host inflammatory responses. *Wei Sheng wu xue bao = Acta Microbiologica Sinica*, 52(4), 498-504.
 27. Timoney, J. F. (2022). *Streptococcus. Pathogenesis of bacterial infections in animals*, 565-587.
 28. Vadeboncoeur, N., Segura, M., Al-Numani, D., Vanier, G., & Gottschalk, M. (2003). Pro-inflammatory cytokine and chemokine release by human brain microvascular endothelial cells stimulated by *Streptococcus suis* serotype 2. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 35(1), 49-58.
 29. Vötsch, D., Willenborg, M., Oelemann, W. M., Brogden, G., & Valentin-Weigand, P. (2019). Membrane binding, cellular cholesterol content and resealing capacity contribute to epithelial cell damage induced by suiysin of *Streptococcus suis*. *Pathogens*, 9(1), 33.
 30. Wang, J., Feng, Y., Wang, C., Zheng, F., Hassan, B., Zhi, L., . . . Jiang, S. (2017). Genome-wide analysis of a avirulent and reveal the strain induces pro-TECTIVE immunity against challenge with virulent *Streptococcus suis* Serotype 2. *BMC microbiology*, 17, 1-14.
 31. Wang, S., Ma, M., Liang, Z., Zhu, X., Yao, H., Wang, L., & Wu, Z. (2022). Pathogenic investigations of *Streptococcus pasteurianus*, an underreported zoonotic pathogen, isolated from a diseased piglet with meningitis. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), 2609-2620.
 32. Wang, Y., Gagnon, C. A., Savard, C., Music, N., Srednik, M., Segura, M., . . . Gottschalk, M. (2013). Capsular sialic acid of *Streptococcus suis* serotype 2 binds to swine influenza virus and enhances bacterial interactions with virus-infected tracheal epithelial cells. *Infection and immunity*, 81(12), 4498-4508.
 33. Xia, X., Qin, W., Zhu, H., Wang, X., Jiang, J., & Hu, J. (2019). How *Streptococcus suis* serotype 2 attempts to avoid attack by host immune defenses. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52(4), 516-525.
 34. Yin, S., Daum, R. S., & Boyle-Vavra, S. (2006). VraSR two-component regulatory system and its role in induction of pbp2 and vraSR expression by cell wall antimicrobials in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(1), 336-343.
 35. Yu, Y., Qian, Y., Du, D., Xu, C., Dai, C., Li, Q., & Zhang, W. (2016). SBP2 plays an important role in the virulence changes of different artificial mutants of *Streptococcus suis*. *Molecular bioSystems*, 12(6), 1948-1962.
 36. Zhang, C., Sun, W., Tan, M., Dong, M., Liu, W., Gao, T., & Zhou, R. (2017). The eukaryote-like serine/threonine kinase STK regulates the growth and metabolism of zoonotic *Streptococcus suis*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 66.
 37. Zhang, S., Wang, J., Chen, S., Yin, J., Pan, Z., Liu, K., . . . Jiang, Y. (2016). Effects of suiysin on *Streptococcus suis*-induced platelet aggregation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 6, 128.
 38. Zhang, Y., Lu, P., Pan, Z., Zhu, Y., Ma, J., Zhong, X., . . . Yao, H. (2018). SssP1, a *Streptococcus suis* fimbria-like protein transported by the SecY2/A2 system, contributes to bacterial virulence. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(18), e01385-01318.
 39. Zhao, J., Pan, S., Lin, L., Fu, L., Yang, C., Xu, Z., . . . Zhang, A. (2015). *Streptococcus suis* serotype 2 strains can induce the formation of neutrophil extracellular traps and evade trapping. *FEMS Microbiology Letters*, 362(6).
 40. Zhao, Y., Liu, G., Li, S., Wang, M., Song, J., Wang, J., . . . Hu, F. (2011). Role of a type IV-like secretion system of *Streptococcus suis* 2 in the development of streptococcal toxic shock syndrome. *Journal of Infectious Diseases*, 204(2), 274-281.

41. Zheng, C., Ren, S., Xu, J., Zhao, X., Shi, G., Wu, J., & Bei, W. (2017). Contribution of NADH oxidase to oxidative stress tolerance and virulence of *Streptococcus suis* serotype 2. *Virulence*, 8(1), 53-65.

42. Zheng, F., Shao, Z.-Q., Hao, X., Wu, Q., Li, C., Hou, H., & Pan, X. (2018). Identification of oligopeptide-binding protein (OppA) and its role in the virulence of *Streptococcus suis* serotype 2. *Microbial pathogenesis*, 118, 322-329.

Касяненко О. І., доктор ветеринарних наук, професор, Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Нагорна Л. В., доктор ветеринарних наук, професор, Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Ребенко Г. І., кандидат ветеринарних наук, доцент, Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Касяненко С.М., доктор філософії, Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Епідеміологічна характеристика стрептококової інфекції свиней

На стрептококову інфекцію хворіє значна кількість свиней у більшості господарств України. Також дану інфекцію реєструють у інших країн світу, завдаючи тваринникам великих економічних збитків. Стрептококоз вважається однією із основних зоонозних хвороб свиней, яка часто супроводжується менінгітом, септицемією або артритом, а також є небезпечною для людини. Тривалий час фахівцям вдавалося контролювати цю інфекцію досить успішно, але останні кілька років через проблему антибіотикорезистентності бактерій до лікувальних препаратів ця інфекція стає все більш масштабнішою. Враховуючи важливість і безпеку збудника стрептококової інфекції для свиней, ця проблема є досить актуальною у свинарстві. Етіологічним чинником даної інфекції є *Streptococcus suis* (*S. suis*). Це грампозитивні, аеробні або факультативно-анаеробні бактерії. Більшість стрептококів мають капсули, не утворюють спор і не можуть рухатися. Структура стрептококового антигену складна, складається з трьох основних компонентів, а саме групспецифічного антигену, типоспецифічного антигену та антигену ядерного білка. Високопатогенні властивості має гемолітичний стрептокок β -типу. Відповідно до різних характеристик капсульного антигену, бактерії класифікують на 35 серотипів. Серотип 2 *S. suis* зазвичай виділяється від клінічно хворих поросят і вважається найбільш вірулентним підтипом даного мікроорганізму. Патогенність даного збудника для тварин пов'язана з її основними патогенними факторами, такими як капсула, токсин і ферменти.

Збудник *S. suis* широко поширений, найбільш сприйнятливими стрептококової інфекції є новонароджені поросята, поросята в період лактації та супоросні свиноматки, а найбільш стійкими є дорослі свині. Інфекція досягає піку в період відлучення, а сприйнятливість поросят до *S. suis* зменшується зі збільшенням віку. Крім свиней, *S. suis* зрідка інфікує собак, котів, гризунів, велику рогату худобу, овець, коней. *S. suis* також може інфікувати людей, і це стало серйозною ендемічною загрозою для здоров'я населення. Основними шляхами передачі інфекції є аліментарний і респіраторний. Люди заражуються під час контакту з хворими тваринами та при роботі з продукцією тваринництва. У заражених тварин часто розвиваються такі симптоми, як пневмонія, вологий дерматит, менінгіт, перитоніт, остеомієліт, артрит, фарингіт, гнійна пневмонія. Спалахи захворювання, що спричинені *S. suis*, зазвичай реєструються впродовж року, сезонність не встановлена.

Ключові слова: стрептококоз, *S. suis* інфекція, етіологія, епідеміологія.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЗНЕБОЛЮВАННІ ДРІБНИХ ТВАРИН

Баранник Максим Олексійович

студент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0009-0003-3302-0593

maxbaranik@ukr.net

Тутук Вікторія Іванівна

студент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0009-0005-2012-7345

vitatutuk@gmail.com

Чекан Олександр Миколайович

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-5676-1947

achekanne@gmail.com

Для проведення досліджень та тваринах, а також при проведенні оперативних втручань необхідно проводити знеболювання згідно з Європейською конвенцією (The European Convention for the Protection of Pet Animals, 2007). Існує велика кількість засобів для знеболення, як місцевого, так і загального. Проте, більшість із засобів є досить токсичними, а тому потребують дослідження щодо безпечності їх використання. Метою досліджень було провести фармакологічний огляд найбільш поширених анестетиків та порівняти ефективність їх застосування під час операції та у післяопераційний період. Для цього котів було поділено на 4 групи випадковим чином за принципом аналогів по 8 голів: контрольну та 3 дослідні. Тваринам контрольної групи внутрішньовенно застосовували фізрозчин з інтервалом 8 годин, у 1-й дослідній групі внутрішньовенно 25 мг метамізону з інтервалом 24 години, у 2-й дослідній групі – через 12 годин у тій же дозі, а у 3-1 – через 8 годин відповідно. При цьому враховували стресові фактори (нове приміщення, персонал), тому перші 2 доби надавали для акліматизації. Крові відбирали з допомогою шпича перед оперативним прийомом, через 5 та 10 діб. Досліджували на біохімічні показники за загальноприйнятими методиками. Проведено порівняльну методику застосування метамізолу для знеболення котів. Отримано результати про достовірну зміну мієлопероксидази з $2,1 \pm 0,5$ перед операцією до $1,7 \pm 0,2$ мкМ хінонімін утворюється за 30 хв на 5 добу післяопераційного періоду та малонового альдегіду з $1,31 \pm 1,2$ нмоль/мл перед операцією до $1,01 \pm 0,75$ нмоль/мл в післяопераційний період протягом 5 діб при застосуванні метамізолу у дозі $0,25$ мг/кг. Вміст креатиніну в усіх пробах крові був на однаковому рівні і лише на 10-у добу у котів 3-ї групи достовірно відрізнявся від тварин контрольної та решти дослідних груп. Також нами не було встановлено достовірних змін у показниках аспартатамінотрансферази та альбуміну. Як висновок можна стверджувати, що застосування метамізолу (метамізолу) не справляє негативного впливу на організм і може бути застосований як з інтервалами 24 та 12 годин, так і 8 годин.

Ключові слова: знеболювання, рівень болю, профілактика шоку, коту, метамізон.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.2>

Вступ. У наш час дрібні ссавці, такі як коти та кролики стали досить поширеними домашніми тваринами у ветеринарній практиці. Однак потрібне встановлення нових стандартів терапії цих видів, які потребують розробки протоколів анестезії (Grubb, T., & Lobprise, H., 2020). Тому для більшості маніпуляцій необхідна седація тварини, щоб мінімізувати негативні побічні ефекти (у випадку процедури, яка може викликати у тварини стрес і біль) (Liu, Y., et. al., 2021).

Фармакокінетична активність метамізолу та його метаболітів у інших видів, зокрема в екзотичних тварин, недостатньо відома (de Mascêdo, L. B., et. al., 2021).

Основною метою цього дослідження було дати стислий огляд анальгетиків, які використовуються для ліку-

вання післяопераційного болю у дрібних ссавців. Друга мета полягала у порівнянні ефективності застосування анальгетиків під час операції та у післяопераційний період.

Анальгезія визначається як відсутність чутливості до болю, зокрема позбавлення пацієнта від болю без втрати свідомості (Jirkof P., 2017).

Відомо, що введення речовин з безпечними властивостями менш поширене у дрібних ссавців, ніж у собак і кішок. Це також може бути пов'язано з труднощами в оцінці ступеня болю, який відчуває тварина, а також з відсутністю інформації про ефективність і безпеку речовин (Brandehoff, et. al., 2020).

Оскільки типова поведінка не завжди передбачає відсутність болю, визначити, чи відчуває тварина біль, тому складніше (Monteiro, C., et al., 2019).

Параметри, які використовуються для вимірювання відповіді на больові подразники у гризунів, поділяються на три основні категорії: фізіологічні, біохімічні та поведінкові. Непрямі методи вимірювання болю включають частоту серцевих скорочень і частоту дихання. Біохімічні параметри, включаючи рівні кортикостероїдів, катехоламінів і деяких гормонів, зазвичай використовуються для визначення та кількісної оцінки болю. Однак найчастіше спостерігаються поведінкові зміни (Li, H. Y., & Hua, Y. H., 2016).

Цю школу було створено шляхом адаптації методів оцінки болю у гризунів, таких як миші, розроблених Langford (Langford, D.J. et al., 2010) і Sotocinal (Sotocina S.G. et al., 2010). Експерт оцінює зміни за шкалою від 0 до 2 (0 = відсутність болю, 1 = слабка присутність болю та 2 = явна присутність болю). Оцінка RbGS є сумою значень, присвоєних кожній зміні (Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2011).

Нова комбінована шкала болю CANCRS, розроблена Ванчі із співавторами, яка поєднує шкалу гримас із низкою клінічних параметрів. Оцінки були рівномірно розподілені на чотири класи болю, представлені: відсутність болю, дискомфорт, помірний біль і сильний біль (Vanchi et al., 2020).

Мультимодальний анестетичний протокол, який включає сполуки з кількох різних класів, дає можливість досягти більш збалансованої анестезії. Дози речовин автоматично будуть нижчими з меншою кількістю побічних ефектів, якщо буде прийнята мультимодальна стратегія анестезії (Кауе, А. Д. 2019).

Фентаніл є опіоїдним агоністом, який діє переважно на μ -рецептори і вважається в 50–100 разів сильнішим за морфін, зі швидким початком ефекту та короткою тривалістю дії. Через обмежену біодоступність фентаніл неефективний при пероральному застосуванні; однак його можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово (Kelly, E. et al., 2023).

Бупренорфін є частковим μ -агоністом опіоїдів, який забезпечує потужну аналгезію, що підтримується протягом 6–8 годин (Webster, L. et al., 2020). У кроликів він використовується для забезпечення тривалого знеболювального ефекту, а також використовується після операції для лікування помірного та сильного болю (Goel, A., et al., 2019). Встановлення аналгезії відбувається швидко, тобто через 30 хв після внутрішньовенного введення. Знижена моторика шлунково-кишкового тракту є одним із частих побічних ефектів бупренорфіну (Hale, M.,).

Буторфанол є синтетичним опіоїдом зі змішаними властивостями агоніста/антагоніста k -рецепторів щодо μ -рецепторів, який, як правило, має вищу біодоступність і швидше виведення у багатьох видів тварин. Порівняно з іншими опіоїдами вплив на дихальну систему є менш значимим. Буторфанол добре знеболює вісцеральний біль, але має обмежувальну дію на соматичний біль (Ji, J., et al., 2020). Оскільки дія триває приблизно 2–4

години, для підтримки аналгезії необхідне регулярне додавання (Guo, P., et al., 2022).

Трамадол є слабким опіоїдом з певною безпечністю дією. У дослідженнях фармакокінетики цієї речовини використовувалися миші, щури та лепорициди. (Miotto, K., et al., 2017).

Потрібні дослідження довготривалого застосування метамізолу собакам під час хірургічного втручання або анестезії. Одне дослідження показало, що доза 25 мг/кг застосовувалася у собак у післяопераційний період для доповнення аналгезії у пацієнтів, яким проводили мандибулектомію (Sarchahi, A., Vesal & N., Khalighi, F., 2017).

Матеріали і методи досліджень. Для участі в цьому дослідженні було відібрано 32 кішки різних порід, які вважалися здоровими за фізичною, гематологічною та біохімічною оцінкою.

Тварин випадковим чином розподіляли на чотири групи: контроль (1 мл NaCl 0,9% кожні 8 годин; $n = 8$), 1-а дослідна група (25 мг/кг метамізолу кожні 24 години; $n = 8$), 2-а дослідна група (25 мг/кг метамізолу кожні 12 годин; $n = 8$) і 3-я дослідна група (25 мг/кг метамізолу кожні 8 годин; $n = 8$). Усі процедури проводили протягом 5 днів.

На третю добу акліматизації тварин голодували протягом 8 год перед анестезією. Кішкам проводили премедикацію ацепромазином (0,05 мг/кг), мідазоламом (0,3 мг/кг) і петицином (4 мг/кг) внутрішньом'язово. Через 15 хвилин у ліву головну вену встановили катетер для введення ліків і рідинної терапії NaCl 0,9% (3 мл/кг/год) протягом всієї процедури. Загальну анестезію індукували пропофолом ($5 \pm 1,3$ мг/кг внутрішньовенно) і підтримували ізофлураном у кисні.

Післяопераційний біль оцінювали, використовуючи візуальну аналогову шкалу, багатовимірну комбіновану шкалу болю і композитну шкалу вимірювання болю у котів на третій день адаптації (до операції) і через 3, 6, 12, 24, 36 і 48 годин після оперативного прийому. Невідкладну аналгезію проводили метадоном (0,1 мг/кг) підшкірно, якщо оцінка перевищувала 8 балів. Бали болю були повторно оцінені через 30 хвилин після введення метадону. Оцінки болю, які використовували для проведення статистичних тестів, були отримані до знеболюючого лікування.

Зразки венозної крові збирали з катетера головної вени, який замінювали кожні 48 годин протягом 5 днів експерименту. Перед кожним забором крові мертвий простір катетера промивали 0,5 мл фізіологічного розчину.

Результати. Жодних побічних ефектів, таких як блювота, діарея, слиновиділення та анорексія, не спостерігалося під час будь-якого введення. В експерименті до його завершення брали участь двадцять вісім котів. Чотирьох тварин, по одному з кожної групи, вилучили, оскільки вони демонстрували агресивну поведінку, незважаючи на те, що були слухняними під час відбору, що унеможливило поводження з ними без стресу. Вік, вага та тривалість анестезії та операції були подібними між групами (табл. 1).

Вихідні дані щодо тварин та проведення операцій

Групи	Вік, міс	Вага, кг	Час анестезії	Час операції
Контрольна n=5	24,5±2,2	3,2±0,56	35,5±2,9	20,3±1,5
1 дослідна n=5	23,9±3,6	3,1±0,63	35,7±3,5	22,6±3,6
2 дослідна n=5	24,8±1,5	2,9±0,27	36,2±5,7	21,6±4,6
3 дослідна n=5	24,6±1,9	3,2±0,41	33,6±5,4	20,9±5,2

Результати аналізів показали, що показники болю в контрольній групі були значно вищими, ніж у 3-й дослідній групі ($P < 0,05$), а також у 2-й ($P = 0,0035$) і 3-й ($P = 0,0108$) дослідних групах 3 години після операції. Жодної різниці між групами не спостерігалося в будь-який момент часу, хоча бали, отримані котами в контрольній групі, були вищими в 4 із 6 точок оцінки. Концентрація глюкози була подібною у сироватці крові всіх груп ($P < 0,01$).

Активність мієлопероксидази залишалася постійною з часом протягом кожного лікування. Однак рівень малонового альдегіду був вищим у кішок 2-ї дослідної групи, ніж у кішок 3-ї групи ($P = 0,005$) на 5 день лікування. Не було виявлено суттєвої різниці між будь-якою іншою групою в інші періоди оцінювання.

Що стосується рівнів малонового альдегіду, то не було виявлено суттєвої різниці в ліпопероксидації між дослідними і контрольною групою ($P < 0,2$) (Таблиця 2).

Концентрація тромбоцитів, лейкоцитів, середній об'єм клітин і середня концентрація клітинного гемоглобіну залишалися постійними протягом усього періоду дослідження та не мали статистичної різниці між групами в будь-який з оцінюваних моментів часу. Клінічних ознак коагулопатії, таких як петехії, синці або уповільнене загоєння, виявлено не було.

Відсоток гематокриту не змінювався з часом у кожній групі. Проте на 10-й день усі групи лікування мали значно вищий відсоток гемоглобіну, ніж контрольна група. Відсоток гемоглобіну у котів у 2-й та 3-й групах був значно вищим, ніж у котів у групі 1-ї дослідної групи ($P < 0,05$ і $P = 0,001$, відповідно).

Вміст креатиніну і сечовини – не відрізнялися суттєво між групами ($P < 0,8$ і $P < 0,5$ відповідно). За винятком котів у 3-ї дослідної групи, у котів у всіх інших групах спостерігалося значне зниження концентрації креатиніну від передопераційного періоду до днів 5 і 10 після лікування (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка мієлопероксидази і малонового альдегіду

Групи тварин	Перед операцією	3 день	5 день	10 день
Мієлопероксидаза, мкМ хінонімін утворюється за 30 хв				
Контрольна група	3,2±1,3	3,2±0,7	3,1±0,89	3,3±0,95
1-а дослідна	2,1±0,6	2,2±0,6	2,3±0,5	2,5±0,3
2-а дослідна	2,7±0,5	2,3±0,4	3,2±1,2	2,2±0,4
3-я дослідна	2,1±0,5	2,2±1,1	1,7±0,2*	2,8±0,6
Малоновий альдегід, нмоль/мл				
Контрольна група	1,31±1,2	1,16±0,51	1,01±0,75	0,95±0,42
1-а дослідна	0,49±0,26	0,79±0,42	0,53±0,32	0,54±0,33
2-а дослідна	1,21±0,29	0,93±0,48	1,22±0,47	0,92±0,23
3-я дослідна	0,79±0,41	0,69±0,52	0,65±0,20	0,91±0,31

Примітка: *($P < 0,05$)

Таблиця 3

Динаміка креатиніну та сечовини

Групи тварин	Перед операцією	5 доба	10 доба
креатинін			
Контрольна група	1,3±0,2	0,85±0,2	1,3±0,1*
1-а дослідна	0,9±0,12	0,83±0,15	0,91±0,05*
2-а дослідна	1,2±0,2	0,81±0,16	0,91±0,13*
3-я дослідна	0,8±0,2	0,82±0,14	1,0±0,01
сечовина			
Контрольна група	12,0±1,7	15,3±1,9	23,2±1,2
1-а дослідна	22,3±14,5	23,7±5,1	19,3±1,3
2-а дослідна	16,8±1,3	22,9±2,4	27,3±3,4
3-я дослідна	16,3±2,1	16,1±3,2	18,5±2,2

Примітка: *($P < 0,05$)

Рівень аспартат-трансамінази (АСТ), а також параметри альбуміну, гепатоцелюлярного ураження та функції печінки істотно не відрізнялися між групами (АСТ $P < 0,8$; альбумін $P < 0,5$) і між періодами оцінки (табл. 4).

Обговорення. Встановлено, що метамізон зменшував післяопераційний біль. Крім того, цей препарат не мав

істотного впливу на окислювальний стрес або гематологічні та біохімічні параметри котів, які отримували його протягом п'яти днів поспіль і 5 днів після закінчення лікування.

Evangelista та співавторами (Evangelista, M. C., et al., 2014) встановили, що трамадол, який використовується окремо в дозі 2 мг/кг, забезпечує меншу аналгезію, ніж 4 мг/

Таблиця 4

Динаміка аспартатамінотрансферази та альбуміну

Групи тварин	Перед операцією	5 доба	10 доба
аспартатамінотрансферази			
Контрольна група	1,3 ± 0,2	0,93 ± 0,12	1,3 ± 0,05*
1-а дослідна	1,2 ± 0,12	0,82 ± 0,4	0,93 ± 0,04*
2-а дослідна	1,3 ± 0,1	0,85 ± 0,12	0,94 ± 0,12*
3-я дослідна	0,95 ± 0,3	0,83 ± 0,14	1,1 ± 0,12
альбумін			
Контрольна група	14,9 ± 2,3	16,9 ± 2,3	23,2 ± 1,3
1-а дослідна	21,9 ± 4,5	24,3 ± 5,2	19,3 ± 2,3
2-а дослідна	17,3 ± 3,4	24,1 ± 3,6	28,5 ± 2,26
3-я дослідна	17,2 ± 2,4	17,2 ± 3,6	19,7 ± 3,67

Примітка: * ($P < 0,05$)

кг у кішок, підданих OVH. Доведено (Zanuzzo, F. S., et al., 2015), що 30% сук, які отримували лише метамізон у післяопераційному періоді, потребували знеболюючого лікування.

Коти, які отримували метамізон на додаток до трамадолу, отримували менший знеболювальний ефект, ніж коти чи собаки, які отримували лише трамадол або метамізон відповідно. Виявлено 10% знеболюючого ефекту в групах метамізону проти 14% у кішок, які отримували трамадол у дозі 2 мг/кг, 20 і 30% у собак, які отримували лише метамізон (Kim, T. W., et al., 2018, Giorgi, M. al., 2018).

Враховуючи введення лише трамадолу, анальгетичний ефект у контроль був гіршим, ніж повідомляють інші автори (Evangelista, M. C., et al., 2014) у групі 2 мг/кг (29% проти 14%), що, ймовірно, можна пояснити різними способами введення, причому внутрішньом'язове введення було кращим, ніж підшкірний шлях. Тим не менш, використання метамізону могло сприяти ефекту трамадолу, що могло б пояснити меншу потребу в додатковій аналгезії в групах метамізону, хоча більш часте введення метамізону не гарантувало кращої аналгезії (Metzner, M. et al., 2020, Lebkowska-Wieruszewska, B., et al., 2018).

Хірургічна травма сама по собі здатна спровокувати прооксидантний стан через процеси ішемії та реперфузії, а також травму тканин, гіпотермію та післяопераційний біль який, як видається, зменшується при анестезії ізофлураном або пропофолом (Braz, M. G. et al., 2014, Lee, Y. M., et al., 2015).

При окремому застосуванні метамізону у дозі 25 мг/кг знижує агрегацію тромбоцитів у собак, не впливаючи на згортання крові чи в'язкопружні властивості крові та концентрацію тромбоцитів. Цей ефект також було продемонстровано *in vitro*, коли дози, використані для людей

(1000 мг), викликали тромбоцити. пригнічення функції протягом короткого періоду (Jasiecka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J., 2014, Grubb, T., & Lobprise, H., 2020).

Біодоступність метамізону у собак, людей і гризунів наближається до 100% після перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення з подальшим виведенням нирками. Високі дози метамізону можуть бути гепатотоксичними. У собак і щурів одноразова доза понад 450 мг/кг викликала підвищення концентрації лужної фосфатази, білірубину та сечовини на додаток до зниження гематокриту та підвищення гематокриту (Fux, D., et al., 2015)

Встановлена концентрація креатиніну та сечовини в сироватці крові була подібною в усіх групах, незалежно від того, отримували вони метамізон чи ні, і від частоти введення. Високі передопераційні показники, можливо, були наслідком голодування, на що вказують інші автори (Sano, H., et al., 2018).

Подібним чином активність АСТ, яка вважається більш чутливою до печінкових змін, ніж аланінамінотрансфераза у кішок і концентрація альбуміну демонструють, що комбінація використовуваних препаратів не викликає будь-яких серйозних змін у функції нирок або печінки.

Висновки. За певних обставин метамізол все ще є цільовим препаратом через його зв'язок із агранулоцитозом. Встановлено безпеку та ефективність застосування метамізолу, переваги використання метамізолу слід зважувати разом із ризиками, особливо в порівнянні з іншими препаратами.

Через слабкі протизапальні властивості його використовують у випадках, коли є потреба в знеболюванні, але без індукції протизапальних властивостей.

Бібліографічні посилання:

1. Banchi, P., Quaranta, G., Ricci, A., & Mauthe von Degerfeld, M. (2020). Reliability and construct validity of a composite pain scale for rabbit (CANCRS) in a clinical environment. *PloS one*, 15(4), e0221377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221377>

2. Brandehoff, N., Benjamin, J. M., Balde, C., & Chippaux, J. P. (2020). Ketamine for pain control of snake envenomation in Guinea: A case series. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 187, 82–85. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.08.020>
3. Braz, M. G., Braz, L. G., Braz, J. R., Pierine, D. T., Correa, C. R., Ferreira, A. L., Carvalho, L. R., Yeum, K. J., & Salvadori, D. M. (2013). Comparison of oxidative stress in ASA physical status I patients scheduled for minimally invasive surgery under balanced or intravenous anesthesia. *Minerva anesthesiologica*, 79(9), 1030–1038.
4. de Macêdo, L. B., Mouta, A. N., Araújo-Silva, G., Urizar, J. T. P., & de Paula, V. V. (2021). Pharmacokinetic properties of metamizole active metabolites in Northeastern Brazilian donkeys (*Equus asinus*). *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 44(5), 842–849. <https://doi.org/10.1111/jvp.12998>
5. Evangelista, M. C., Silva, R. A., Cardozo, L. B., Kahvegian, M. A., Rossetto, T. C., Matera, J. M., & Fantoni, D. T. (2014). Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC veterinary research*, 10, 252. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0252-1>
6. Fux, D., Metzner, M., Brandl, J., Feist, M., Behrendt-Wippermann, M., von Thaden, A., & Baumgartner, C. (2022). Pharmacokinetics of metamizole (dipyrone) as an add-on in calves undergoing umbilical surgery. *PLoS one*, 17(3), e0265305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265305>
7. Giorgi, M., Łebkowska-Wieruszewska, B., Lisowski, A., Owen, H., Poapolathep, A., Kim, T. W., & De Vito, V. (2018). Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 41(3), 428–436. <https://doi.org/10.1111/jvp.12484>
8. Goel, A., Azargive, S., Weissman, J. S., Shanthanna, H., Hanlon, J. G., Samman, B., Dominicus, M., Ladha, K. S., Lamba, W., Duggan, S., Di Renna, T., Peng, P., Wong, C., Sinha, A., Eipe, N., Martell, D., Intrater, H., MacDougall, P., Kwofie, K., St-Jean, M., ... Clarke, H. (2019). Perioperative Pain and Addiction Interdisciplinary Network (PAIN) clinical practice advisory for perioperative management of buprenorphine: results of a modified Delphi process. *British journal of anaesthesia*, 123(2), e333–e342. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.044>
9. Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary medicine and science*, 6(2), 209–217. <https://doi.org/10.1002/vms3.219>
10. Grubb, T., & Lobprise, H. (2020). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). *Veterinary medicine and science*, 6(2), 218–234. <https://doi.org/10.1002/vms3.218>
11. Guo, P., Hu, Q., Wang, J., Hai, L., Nie, X., & Zhao, Q. (2022). Butorphanol inhibits angiogenesis and migration of hepatocellular carcinoma and regulates MAPK pathway. *The Journal of antibiotics*, 75(11), 626–634. <https://doi.org/10.1038/s41429-022-00565-z>
12. Hale, M., Gimbel, J., & Rauck, R. (2020). Buprenorphine buccal film for chronic pain management. *Pain management*, 10(4), 213–223. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0013>
13. Jasińska, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*, 17(1), 207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
14. Ji, J., Lin, W., Vruidhula, A., Xi, J., Yeliseev, A., Grothusen, J. R., Bu, W., & Liu, R. (2020). Molecular Interaction Between Butorphanol and κ -Opioid Receptor. *Anesthesia and analgesia*, 131(3), 935–942. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005017>
15. Jirkof P. (2017). Side effects of pain and analgesia in animal experimentation. *Lab animal*, 46(4), 123–128. <https://doi.org/10.1038/labana.1216>
16. Kaye, A. D., Urman, R. D., Cornett, E. M., Hart, B. M., Chami, A., Gayle, J. A., & Fox, C. J. (2019). Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 35(Suppl 1), S35–S39. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_35_18
17. Kelly, E., Sutcliffe, K., Cavallo, D., Ramos-Gonzalez, N., Alhosan, N., & Henderson, G. (2023). The anomalous pharmacology of fentanyl. *British journal of pharmacology*, 180(7), 797–812. <https://doi.org/10.1111/bph.15573>
18. Langford, D.J.; Andrea, B.L.; Chanda, M.L.; Clarke, S.E.; Drummond, T.E.; Echols, S.; Glick, S.; Ingraio, J.; Klassen-Ross, T.; LaCroix-Fralish, M.L. (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat. Methods*, 7, 447–449. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>
19. Łebkowska-Wieruszewska, B., Kim, T. W., Chea, B., Owen, H., Poapolathep, A., & Giorgi, M. (2018). Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 41(2), 334–339. <https://doi.org/10.1111/jvp.12471>
20. Lee, Y. M., Song, B. C., & Yeum, K. J. (2015). Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *BioMed research international*, 2015, 242709. <https://doi.org/10.1155/2015/242709>
21. Li, H. Y., & Hua, Y. H. (2016). Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *BioMed research international*, 2016, 6492597. <https://doi.org/10.1155/2016/6492597>
22. Liu, Y., Chen, C., Liu, N., Tong, L., Nie, Y., Wu, J., Liu, X., Gao, W., Tang, L., & Guan, X. (2021). Efficacy and Safety of Ciprofol Sedation in ICU Patients with Mechanical Ventilation: A Clinical Trial Study Protocol. *Advances in therapy*, 38(10), 5412–5423. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01877-6>
23. Metzner, M., Behrendt-Wippermann, M., Baumgartner, C., Feist, M., von Thaden, A., Rieger, A., & Knubben-Schweizer, G. (2020). Use of metamizole as an additional analgesic during umbilical surgery in calves. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 47(5), 710–719. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.10.013>
24. Miotto, K., Cho, A. K., Khalil, M. A., Blanco, K., Sasaki, J. D., & Rawson, R. (2017). Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia and analgesia*, 124(1), 44–51. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001683>
25. Monteiro, C., Cardoso-Cruz, H., & Galhardo, V. (2019). Animal models of congenital hypoalgesia: Untapped potential for assessing pain-related plasticity. *Neuroscience letters*, 702, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.045>

26. Sano, H., Barker, K., Odom, T., Lewis, K., Giordano, P., Walsh, V., & Chambers, J. P. (2018). A survey of dog and cat anaesthesia in a sample of veterinary practices in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 66(2), 85–92. <https://doi.org/10.1080/00480169.2017.1413959>
27. Sarchahi, A., Vesal & N., Khalighi, F. (2017). Effects of preanesthetic administration of metamizole on renal function, blood parameters and bone marrow cells in healthy dogs. *Comp Clin Pathol* 26, 657–662 <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2437-z>
28. Sotocina SG, Sorge RE, Zaloum A. (2011). The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions. *Molecular Pain*. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-55>
29. Webster, L., Gudin, J., Raffa, R. B., Kuchera, J., Rauck, R., Fudin, J., Adler, J., & Mallick-Searle, T. (2020). Understanding Buprenorphine for Use in Chronic Pain: Expert Opinion. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(4), 714–723. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz356>
30. Zanuzzo, F. S., Teixeira-Neto, F. J., Teixeira, L. R., Diniz, M. S., Souza, V. L., Thomazini, C. M., & Steagall, P. V. (2015). Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrrone, meloxicam or a dipyrrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 205(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.004>
31. Lefebvre, D., Lips, D., & Giffroy, J. M. (2007). The European Convention for the Protection of Pet Animals and tail docking in dogs. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 26(3), 619–628.

Barannyk M. O., master's student Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Tutuk V. I., master's student Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Chekan O. M., candidate of veterinary sciences, associate professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Comparative characteristics of some indicators of homeostasis in small animal anesthesia

To conduct research and animals, as well as during surgical interventions, it is necessary to administer anesthesia in accordance with the European Convention (The European Convention for the Protection of Pet Animals, 2007). There are a large number of means for pain relief, both local and general. However, most of the tools are quite toxic, and therefore require research on the safety of their use. The purpose of the research was to conduct a pharmacological review of the most common anesthetics and compare the effectiveness of their use during surgery and in the postoperative period. For this, the cats were divided into 4 groups randomly according to the principle of analogues of 8 heads each: control and 3 experimental. The animals of the control group were administered saline solution intravenously with an interval of 8 hours, in the 1st experimental group 25 mg of metamisone was administered intravenously with an interval of 24 hours, in the 2nd experimental group – after 12 hours in the same dose, and in 3-1 – after 8 hours in accordance. At the same time, stress factors (new premises, staff) were taken into account, so the first 2 days were given for acclimatization. Blood was collected using a lancet before surgery, after 5 and 10 days. Biochemical indicators were studied according to generally accepted methods. A comparative method of using metamizole for analgesia in cats was carried out. Results were obtained on a reliable change in myeloperoxidase from 2.1 ± 0.5 before surgery to $1.7 \pm 0.2 \mu\text{M}$, quinonimine is formed in 30 minutes on the 5th day of the postoperative period, and malonaldehyde from $1.31 \pm 1.2 \text{ nmol/ml}$ before surgery to $1.01 \pm 0.75 \text{ nmol/ml}$ in the postoperative period for 5 days when using metamizole at a dose of 0.25 mg/kg. The content of creatinine in all blood samples was at the same level and only on the 10th day in the cats of the 3rd group it was significantly different from the animals of the control and the rest of the experimental groups. Also, we did not find any significant changes in the parameters of aspartate aminotransferase and albumin. As a conclusion, it can be stated that the use of metamizone (metamizol) does not have a negative effect on the body and can be applied both at intervals of 24 and 12 hours, as well as at 8 hours.

Key words: analgesia, pain level, prevention of shock, cats, metamysol.

РОЗРОБКА ПРИНЦИПІВ ПРОФІЛАКТИКИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ХВОРОБ ПТИЦІ ЗА ВИКОРИСТАННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ МЕТОДІВ

Березовський Андрій Володимирович

доктор ветеринарних наук, професор
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0002-5825-9504
bav13@meta.ua

Петров Володимир Вікторович

аспірант
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0002-1594-1431
petrov8787@gmail.com

Гаврилюк Григорій Юрійович

аспірант
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0009-0004-7759-799X
grzechek2018@gmail.com

Вареник Людмила Володимирівна

аспірант
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0002-7675-7216
lydmyla19@ukr.net

Актуальним на сьогодні є питання забезпечення населення екологічно безпечними продуктами птахівництва, без наявності в них залишкових кількостей антибактеріальних препаратів, що може призвести до виникнення антибіотикорезистентності у споживачів. Розробка комплексу заходів на птахофабриках без застосування антибактеріальних препаратів є перспективним напрямком розвитку в розрізі концепції «Єдине здоров'я». Метою дослідження було аргументувати принципи профілактики бактеріальних хвороб птиці з використанням альтернативних засобів.

Експериментальні дослідження проводилися впродовж 2021-22 року на кафедрі вірусології, патанатомії та хвороб птиці, а також на кафедрі ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету та в птахівничих господарствах Сумської області.

При проведенні епізоотологічних досліджень в птахогосподарствах було виявлено два синдроми, а саме респіраторний та кишковий, що супроводжували перебіг захворювань у птиці. Мікрофлора, що виділялася від птиці при перебігу інфекційних захворювань птиці при респіраторному синдромі була представлена: *E. coli*; *K. pneumoniae*; *P. multocida*; *A. fumigatus*; *M. gallisepticum*; *P. vulgaris*; *S. aureus*, *Cl. perfringens*; *P. aeruginosa*; *P. mirabilis*; *S. enteritidis*. При кишковому синдромі виділяли наступні культури: *S. enteritidis*; *E. coli*; *C. jejuni*; *S. pullorum-gallinarum*; *E. agglomerans*; *S. faecalis*; *C. fetus*; *S. aureus*; *Y. enterocolitica*; *P. aeruginosa*; *P. mirabilis*; *P. vulgaris*.

Збудники *C. jejuni*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *P. mirabilis*, *S. aureus* виділялись при респіраторному та кишковому синдромі.

З метою профілактики бактеріальних хвороб птиці необхідно проводити їх контроль за схемою яка включає: регулярний діагностичний моніторинг (серологічні і мікробіологічні дослідження); бактеріальний контроль за виведенням та вирощуванням птиці; контроль циклу виробництва, імунопрофілактика, застосування пробіотикотерапії, проведення дезінфекції, регулярне проведення дератизації, вчасна специфічна профілактика. Важливу увагу необхідно приділяти ретроспективному аналізу ізольованої мікрофлори з обов'язковим визначенням чутливості ізольованих мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Для стабільної роботи птахівничого господарства важливо розробити та запровадити точки критичного контролю аналізу загроз (НАССР) на усіх стадіях виробництва продукції птахівництва. Першою критичною точкою є контроль мікробіологічних показників кормів; друга точка відповідає за контроль на технологічних об'єктах; третя точка відповідає за контроль на етапі виходу продукції.

Ключові слова: заразні хвороби, антибіотикорезистентність, мікрофлора, пташники, безпечність, профілактика.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.3>

Вступ. Птахівництво відноситься до галузей, що має інтенсивний та стабільний розвиток не тільки на території України але й в усьому світі. США, Бразилія, Європейський Союз і Китай продовжують залишатися провідними виробниками м'яса птиці в світі. Із загальної світової торгівлі м'ясом (37,6 млн. тонн) 14,1 млн. тонн (37,5 %) припадає на м'ясо птиці, яке експортується провідними країнами-виробниками, що робить курятину найбільш експортованим видом м'яса. Це підкреслює велике економічне значення птахівництва як глобального товару, що стимулює світову економічну діяльність у промисловому, комерційному секторах та секторах послуг (OECD/FAO, 2020).

Велика кількість інфекційних захворювань, а саме вірусних, бактеріальних, паразитарних і грибкових, загрожують вирощуванню птиці (Fotina & Sergeychik, 2022). Для боротьби з захворюваннями бактеріальної етіології найбільш часто використовують антибактеріальні засоби. У кількісному вираженні кількість антимікробних препаратів, які використовуються в тваринництві в усьому світі, оцінювалася в 63 151 тонни в 2010 році, і очікується, що вона зросте на 67 % до 2030 року, досягнувши приблизно 105 500 тонн після зростання попиту на продукцію тваринництва з боку населення в країнах із середнім рівнем доходу (Van Voecel et al., 2015).

Населення потребує забезпечення продукцією птахівництва без наявності в ній залишків антимікробних засобів. На сьогодні глобальною проблемою є резистентність до протимікробних препаратів. Це визнано багатьма світовими організаціями, що відповідають за стан здоров'я людей та тварин, такими як ФАО, ВООЗ та МЕР, які свою чергу, визнали необхідність подальшого обговорення та дослідження цього питання (Antimicrobial resistance, 2022).

Концентрація великої кількості птиці на невеликій території викликає потребу у застосуванні фармацевтичних препаратів, у тому числі протимікробних агентів, для запобігання та лікування мікробних інфекцій, а також для підвищення ефективності кормів (Furtula et al., 2010). Крім того, для профілактики та боротьби з заразними хворобами птиці використовуються вакцини. Це призводить до зниження смертності птиці й, таким чином, підвищує рентабельність виробництва. Вирощування птиці призводить до утворення відходів: залишки з інкубаційного цеху, посліду (пташиних екскрементів), підстилки (матеріали підстилки, такі як тирса, деревна стружка, солома), а також загибель птиці на фермах. Технології інтенсивного тваринництва, які використовуються для розведення тисяч свійської птиці, часто на невеликих територіях, стикаються з проблемами безпечної та належної утилізації тонн відходів птиці, які виробляються щодня (Tasho & Cho, 2016). Практика використання гною з птахівничих господарств для удобрення ґрунту є основним джерелом ветеринарно-фармацевтичного забруднення навколишнього середовища (Carvalho & Santos, 2016). Це може спричинити підвищення антибіотикорезистентності мікробних штамів, виділених від курчат (Wyuchodnik et al., 2020).

За даними ВООЗ резистентність до антимікробних препаратів пов'язана з загибеллю сотень тисяч людей, в

тому числі в країнах ЄС, де цей показник досягнув 33000 смертей щороку (Cassini, Alessandro Strauss, Reinhold et al., 2015). Для забезпечення більш інтегрованого та міждисциплінарного підходу до виникнення резистентності протимікробних засобів *Codex Alimentarius* переглядає та оновлює свої стандарти та рекомендації (Antimicrobial Resistance, 2022).

Дослідниками встановлено декілька побічних ефектів, які були пов'язані із залишками антибіотиків у харчових продуктах. Наприклад, токсичність (кістковий мозок і гепатотоксичність), нефропатія, імунопатологічні ефекти (алергія), мутагенність і, особливо, передача антибіотикорезистентності між умовно патогенною мікрофлорою і комменсальними бактеріями, що може сприяти розвитку дисбалансу кишкової мікробіоти, що становить небезпеку для здоров'я людини (Sajid et al., 2016; Vacanli et al., 2019).

Резистентність до антимікробних препаратів є природним, давнім і поширеним явищем у бактерій, що населяють будь-яку біологічну систему (D'Costa et al., 2011). Однак деякі фактори можуть сприяти виникненню та поширенню антимікробної стійкості серед бактерій. Антропогенні чинники, напевно, відіграють важливу роль у цьому аспекті, такі як надмірне використання та неправильне використання антимікробних агентів, що створює тиск селекції, що сприяє розмноженню організмів, стійких до антимікробних препаратів (Aarestrup, 2005). Антимікробні засоби можуть знищувати або пригнічувати ріст сприйнятливих бактерій, дозволяючи резистентним штамам колонізуватися та розмножуватися в певному середовищі. Кілька експериментальних, епідеміологічних та екологічних досліджень підтвердили цю гіпотезу (Aarestrup et al., 2008).

«Європейська зелена угода» (A European Green Deal, 2020) та Стратегія «від ферми до столу» (Food Safety, 2020) також підкреслює ризики, пов'язані з резистентністю до протимікробних препаратів, і до 2030 року має на меті скоротити продажі протимікробних препаратів для тварин та птиці на фермах на 50 %. Перспективним на сьогоднішній день є створення продукції птахівництва без використання протимікробних засобів, а саме розробці нових ефективних імуностимуляторів, хелатних сполук (Fotina et al., 2022) пробіотиків (Kytaieva & Petrov 2020; Paliy et al., 2020) дезінфектантів (Nechyporenko et al., 2020; Shkromada et al., 2021), сполук на основі маннолігосахаридів (Kasianenko et al., 2020), нанотехнологій, трав'яних екстрактів, ефірних олій, органічних кислот, ферментів, незамінних амінокислот тощо (Fotina & Sergeychik, 2022).

Метою наших досліджень було дослідити видовий склад мікрофлори що виділяється від загиблої птиці в господарстві та обґрунтувати принципи профілактики бактеріальних хвороб птиці за використання альтернативних методів, без застосування антибіотиків.

Матеріали та методи досліджень. Експериментальні дослідження проводилися впродовж 2021-22 року на кафедрах вірусології, патанатомії та хвороб птиці, а також ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського націо-

нального аграрного університету та в птахівничих господарствах Сумської області.

Ізоляцію культур мікроорганізмів проводили з трупів та вимушено забитої птиці, яка мала клінічні ознаки інфекційних захворювань. Уся птиця була поділена на дві групи в залежності від симптомів, які супроводжували захворювання – респіраторний та кишковий. Відбір патологічного матеріалу проводили згідно «Правил відбору зразків патологічного матеріалу, крові, кормів, води та пересилання їх для лабораторного дослідження»; бактеріологічні дослідження виділення культур проводилися згідно з вимогами, викладеними в довіднику Берджи (Bergey's manual of systematic bacteriology, 1997).

Для ідентифікації мікроорганізмів та експрес-діагностики використовували підложки серії RIDACOUNT. В своєму складі вони містять готові поживні середовища та призначені для ідентифікації мікроорганізмів. Підложка містить шар сухого живильного середовища, вкрита спеціальним нетканим волокном, яке сприяє повному вбиранню і розподілу досліджуваної проби на поверхні. Наявність прозорої плівки дозволяє запобігти перехресній контамінації при проведенні інкубації, яку проводили згідно інструкції при 35 °C протягом 24-48 год.

Результати. В результаті епізоотологічного обстеження птахогосподарств нами було виділено два основних синдроми, які супроводжували перебіг захворювань: це респіраторний – ураження дихальної системи птиці та кишковий синдром – ураження шлунково-кишкового тракту.

При дослідженні птиць з респіраторним синдромом було виділено 198 культур. Найбільше виділялися культур, які були віднесені до *E. coli* – 37 (18,69 %); *K. pneumoniae* – 31 (15,66 %); *P. multocida* – 20 (10,10 %); *A. fumigatus* – 17 (8,59 %); *M. gallisepticum* – 12 (6,06 %); *P. vulgaris* – 11 (5,56 %); по 9 культур виділено збудників *S. aureus*, *Cl. perfringens*, *P. aeruginosa*, що склали по 4,55 % від загальної кількості. Найменше виділяли культури *P. mirabilis* – 8 (4,04 %) та *S. enteritidis* 3 (1,52 %) (Рис. 1).

При ураженні шлунково-кишкового тракту птиці найчастіше були ізольовані наступні культури збудників захворювання: *S. enteritidis* – 39 (19,12 %); *E. coli* – 37 (18,14 %); *C. jejuni* – 23 (11,27 %); *S. pullorum-gallinarum* – 17 (8,33 %); *E. agglomerans* та *S. faecalis* – по 14 (6,86 %); *C. fetus* – 13 (6,37 %); *S. aureus* – 12 (5,88 %); *Y. enterocolitica* та *P. aeruginosa* – по 8 (3,92 %); *P. mirabilis* – 7 (3,43 %); *P. vulgaris* – 4 (1,96 %) (Рис. 2).

В результаті аналізу отриманих даних було встановлено, що збудники *C. jejuni*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, були виділені при кишковому і респіраторному синдромі. Наголосимо, що дані збудники мають також епідеміологічне значення і можуть спричинити виникнення захворювань у людей.

Важливим елементом запобігання бактеріальних хвороб птиці є розробка схеми профілактики бактеріальних захворювань птиці без застосування антибактеріальних засобів, що в свою чергу буде запобігати виникненню

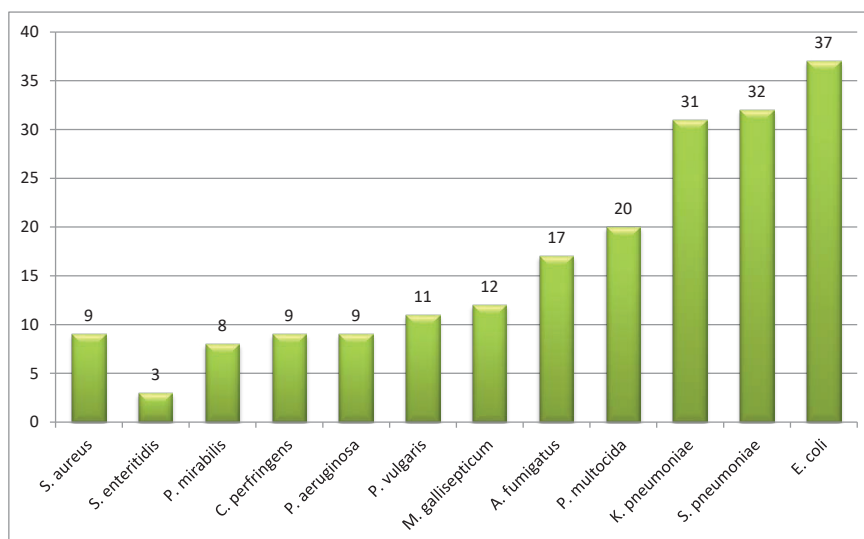


Рис. 1. Кількість культур мікроорганізмів, що виділялась від птиці при респіраторному синдромі.

антибіотикорезистентності. З метою профілактики бактеріальних хвороб птиці необхідно проводити їх контроль за схемою яка включає: регулярний діагностичний моніторинг (серологічні і мікробіологічні дослідження); бактеріальний контроль за виведенням та вирощуванням птиці; контроль циклу виробництва, імунопрофілактика, проведення дезінфекції, застосування пробіотиків з профілактичною метою, регулярне проведення дера-

тизації, вчасна специфічна профілактика. Важливу увагу необхідно приділяти ретроспективному аналізу ізольованої мікрофлори з обов'язковим визначенням чутливості ізольованих мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. У випадку виникнення в птахогосподарстві захворювань застосовувати антибактеріальні препарати з урахуванням цієї чутливості, спираючись на ці показники розробляються основні принципи раціональної

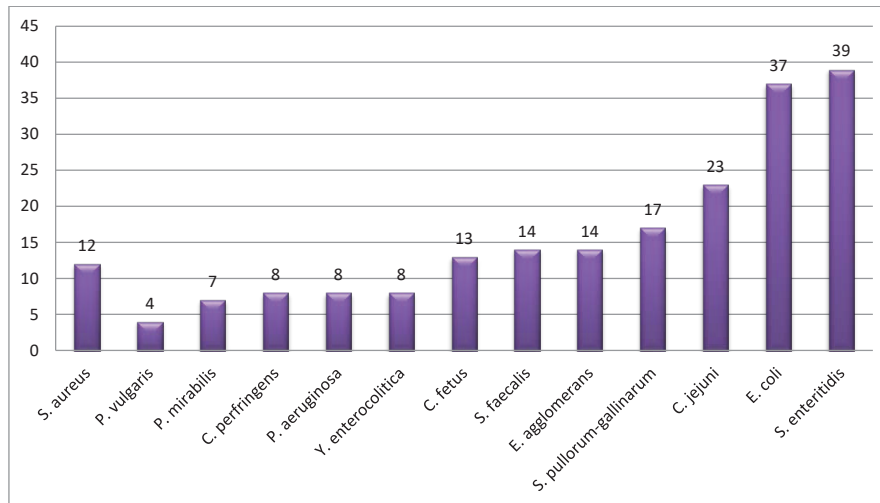


Рис. 2. Кількість культур мікроорганізмів, що виділялась від птиці при кишковому синдромі.

фармакотерапії. Необхідно враховувати наступні фактори: вибір найменш токсичного препарату та найбільш активного етіотропного препарату, який забезпечує лікувальний ефект з обов'язковим урахуванням чутливості до антибіотиків; підбір необхідної терапевтичної дози препарату та його своєчасне призначення, яка забезпечить терапевтичну концентрацію діючих речовин в організмі птиці; врахування особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики, а також термінів каренції; профілактики негативних побічних реакцій; контроль за ефективністю лікування; враховувати фізіологічний стан, вік птиці, особливості функціонування організму.

Для стабільної роботи птахівничого господарства важливо розробити та запровадити точки критичного контролю аналізу загроз (НАССР) на усіх стадіях виробництва продукції птахівництва. Першою критичною точкою є контроль мікробіологічних показників кормів; друга точка відповідає за контроль на технологічних об'єктах; третя точка відповідає за контроль на етапі виходу продукції.

Обговорення. Більшість фахівців усвідомлюють ризик бактеріальних інфекцій, їхній вплив на рівень смертності курей, продуктивність і прибутковість ферм (Aguidissou et al., 2019). Зіткнувшись з такою ситуацією, виробники переважно вдаються до методів профілактики, таких як заходи біозахисту та імунізація як засіб контролю (Beshiru et al., 2016; Dougnon et al., 2017). Однак у багатьох випадках санітарно-гігієнічні недоліки призводять до необхідності використання різних антимікробних препаратів у спробах контролювати бактеріальні інфекції та покращувати продуктивність (Fotina & Sergeychik, 2022). Однак, незважаючи на їх ефективність, важливо регулювати використання протимікробних препаратів, оскільки відомо, що їх неконтрольоване використання змінює екологію бактерій і сприяє селекції мультирезистентних бактерій у тварин і людей (Sessou et al., 2018). Ще одним наслідком зловживання антибіотиками є наявність активних залишків у продуктах птахівництва (яйцях і м'ясі). Це може призвести до несприятливих наслідків для споживача, що створює

проблему для громадського здоров'я (Mensah et al., 2014). Враховуючи це, зрозуміло, що необхідні застосовувати термінові комплексні заходи, які можуть зменшити використання антибіотиків на фермах з вирощування птиці.

При дослідженні було встановлено, що інфекційні захворювання бактеріальної етіології, які були виявлені на птахофабриках, супроводжувалися респіраторним та кишковим синдромом. При дослідженні культур встановлено, що збудники *C. jejuni*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *P. mirabilis*, *S. aureus* виділяються при респіраторному та кишковому синдромі. Антибактеріальні препарати, які повинні призначатися для лікування захворювань викликаних бактерійними збудниками, спочатку обов'язково повинні пройти дослідження щодо їх чутливості до препарату.

Висновки. 1. В результаті досліджень встановлено, що при респіраторному синдромі, який супроводжує перебіг інфекційних захворювань птиці в господарствах виділяються наступні культури мікроорганізмів в наступному співвідношенні: *E. coli* (18,69 %); *K. pneumoniae* (15,66 %); *P. multocida* (10,10 %); *A. fumigatus* (8,59 %); *M. gallisepticum* (6,06 %); *P. vulgaris* (5,56 %); *S. aureus*, *Cl. perfringens*, *P. aeruginosa* по 4,55 %; *P. mirabilis* (4,04 %); *S. enteritidis* (1,52 %).

2. Визначено, що при кишковому синдромі, який супроводжує перебіг інфекційних захворювань птиці ідентифіковано культури мікроорганізмів в наступному співвідношенні: *S. enteritidis* (19,12 %); *E. coli* (18,14 %); *C. jejuni* (11,27 %); *S. pullorum-gallinarum* (8,33 %); *E. agglomerans* (6,86 %); *S. faecalis* (6,86 %); *C. fetus* (6,37 %); *S. aureus* (5,88 %); *Y. enterocolitica* (3,92 %); *P. aeruginosa* (3,92 %); *P. mirabilis* (3,43 %); *P. vulgaris* (1,96 %).

3. Доведено, що збудники *C. jejuni*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *P. mirabilis*, *S. aureus* виділяються при респіраторному та кишковому синдромі.

4. Для запобігання виникнення антибіотикорезистентності культур запропоновано комплекс альтернативних методів для профілактики виникнення бактеріальних хвороб птиці.

Бібліографічні посилання:

1. A *European Green Deal*. European Commission. https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en
2. Aarestrup, F.M., Wegener, H.C., Collignon, P. (2008). Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 6(5). 733–750.
3. Aarestrup, F.M. (2005). Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 96(4). 271–281.
4. Aguidissou, O.N, Boko, K.C, Sessou, P, Yovo, M, Komagbe, S.G, Ayihou, Y, Alitonou, G.A, Avlessi, F, Farougou, S, Sohounhloue, K.C.D. (2019). Antibacterial activity of essential oil of *Aeollanthus pubescens* on multidrug-resistant strains of *Salmonella* and *Escherichia coli* isolated from laying hens farming in Benin. *Adv. Microbiol*. 9. 804–823.
5. *Antimicrobial resistance*. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
6. *Antimicrobial Resistance. Codex alimentarius FAO-WHO*. Home | Food and Agriculture Organization of the United Nations. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/thematic-areas/antimicrobial-resistance/en>
7. Bacanlı, M., Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food. *Food Chem Toxicol*. 125. 462–466.
8. Beshiru, A., Igbinsosa, I.H, Igbinsosa, E.O. (2016). An investigation on antibiogram characteristics of *Escherichia coli* isolated from piggery farms in Benin City, Nigeria. *Ann. Sci. Technol*. 1(1). 8–12.
9. Carvalho, I.T., Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environ. Int*. 94. 736–757. doi: 10.1016/j.envint.2016.06.025.
10. Cassini, Alessandro Strauss, Reinhild et al. (2015). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases, Volume 19, Issue 1, 56 - 66*
11. D'Costa, V.M., King C.E., Kalan. L., Morar, M., Sung, W.W., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne R., Golding, G.B, Poinar, H.N., Wright, G.D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 477(7365). 457–461.
12. Demyanenko, D., Vashchik, Y., & Fotina, T. (2021). Bacterial contamination of chicken food egg with automated and manual sorting and packaging. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 23(104), 36-40. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10406>
13. Dougnon, T.V., Déguénon, E., Fah, L., Lègba, B., Hounmanou, Y.M.G., Agbankpè J., Amadou A., Koudokpon H., Fabiyi K., Aniambossou A., Assogba P., Hounsa E., de Souza M., Avlessi F., Dougnon T.J., Gbaguidi F., Boko M., Bankolé, H.S., Baba-Moussa L. (2017). Traditional treatment of human and animal salmonellosis in Southern Benin: Knowledge of farmers and traditherapists. *Vet. World*. 10(6). 580–592.
14. Food Safety (2020). https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/fw_eu-platform_20201210_fw_pres_01.pdf
15. Fotina, T. I., & Sergeychik, T. V. (2022). Monitoring of risk factors on farms to keep chicken broilers. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (1 (56), 31-36. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.1.5>
16. Fotina, T., Petrov, R., Shkromada, O., Nechyporenko, O., & Fotin, O. (2022). Quality of broiler chicken meat with the addition of chelated compounds of microelements to the diet. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*, 13(2), 63-70. DOI: 10.31548/ujvs.13(2).2022.63-70.
17. Furtula, V., Farrell, E.G., Diarrassouba, F., Rempel, H., Pritchard, J., Diarra, M.S. (2010). Veterinary pharmaceuticals and antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolates in poultry litter from commercial farms and controlled feeding trials. *Poult. Sci*. 89:180–188. doi: 10.3382/ps.2009-00198.
18. Kasianenko, O.I., Kasianenko, S.M., Paliy, A.P., Petrov, R.V., Kambur, M.D., Zamazyi, A.A., Livoshchenko, L.P., Livoshchenko, Ye.M., Nazarenko, S.M., Klishchova, Zh.E., Paliy, A.P. (2020). Application of mannan oligosaccharides (Alltech Inc.) in waterfowl: optimal dose and effectiveness. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 63-68. doi: 10.15421/2020_134
19. Kytaieva, D., & Petrov, R. (2020). The use of probiotics in the cultivation of turkeys. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22(100), 23-27. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10004>
20. Mensah, S.E.P, Koudandé, O.D, Sanders, P, Laurentie, M, Mensah, G.A, Abiola, F.A. (2014). Antibiotics Residues and animal-source food in Africa: Risks for public health. *Rev. Sci. Tech*. 33(3). 975–986.
21. Nechyporenko, O., Berezovskyy, A., Fotina, T., & Petrov, R. (2020). Determination of the cumulative and skin-resorptive action of the Zoodizin disinfectant. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22(97), 26-30. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9705>
22. OECD/FAO (2020), *OECD-FAO Agricultural Outlook 2020-2029*, OECD Publishing, Paris/FAO, Rome, <https://doi.org/10.1787/1112c23b-en>.
23. Опродельтел бактерији Бердзхи [Bergey's manual of systematic bacteriology] 99-e yzd. V 2 t.: Per. s anhl. /Pod red. Dzh.Khoulta, N.Kryha, P.Snyta, Dzh.Steily, S.Uyliamsa. M.: Myr, 1997 444s.
24. Paliy, A.P., Gujvinska, S.O., Kalashnyk, M.V., Ivleva, O.V., Petrov, R.V., Baidevliatov, Yu.A., Baidevliatova, Yu.V., Husiev, V.O., Hilko, S.M., Kiralhazi, I.I., Lohvynenko, M.V., Paliy, A.P., Bakun, Yu.Yu. (2020). Development of technical regulations for the capsulated probiotic manufacture. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(5), 170-176, doi: 10.15421/2020_226
25. Sajid, A, Kashif, N, Kifayat, N, Ahmad, S. (2016). Detection of antibiotic residues in poultry meat. *Pak J Pharm Sci*. 29. 1691–1694.
26. Sessou, P., Yaovi, A.B., Yovo, M., Gamedjo, J., Dossa F., Aguidissou, N.O, Boko, C.K., Alitonou G., Farougou S., Sohounhloue D. (2018). Phytochemistry and antibacterial activity of plants extracts compared with two commercial antibiotics against *E coli* responsible for avian colibacillosis in Benin. *Int. J. Phytomed*. 10(3). 168–174.
27. Shkromada, O., Fotina, T., Petrov, R., Nagorna, L., Bordun, O., Barun, M., Babenko, O., Karpulenko, M., Tsarenko, T., & Solomon, V. (2021). Development of a method of protection of concrete floors of animal buildings from corrosion at the

expense of using dry disinfectants. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 4(6(112), 33–40. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2021.236977>

28. Tasho, R.P., Cho, J.Y. (2016). Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: A review. *Sci. Total Environ.* 563–564:366–376. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.04.140.

29. Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci.* 112(18). 5649–5654.

30. Wychodnik, K., Gałęzowska, G., Rogowska, J., Potrykus, M., Plenis, A., & Wolska, L. (2020). Poultry Farms as a Potential Source of Environmental Pollution by Pharmaceuticals. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(5), 1031. <https://doi.org/10.3390/molecules25051031>

Berezovskyi A. V., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Petrov V. V., postgraduate student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Gavriluk G. Yu., postgraduate student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Varenyk L. V., postgraduate student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Development of the principles of prevention of bacterial poultry diseases using alternative methods

The issue of providing the population with ecologically safe poultry products, without the presence of residual amounts of antibacterial drugs in them, which can lead to the emergence of antibiotic resistance in consumers, is relevant today. The development of a complex of measures on poultry farms without the use of antibacterial drugs is a promising direction of development in terms of the concept of "One Health". The purpose of the study was to argue the principles of prevention of bacterial diseases of poultry using alternative means.

Experimental research was conducted during 2021-22 at the Department of Virology, Pathanatomy and Poultry Diseases, as well as at the Department of Veterinary Expertise, Microbiology, Zoohygiene and Safety and Quality of Livestock Products of the Sumy National Agrarian University and in poultry farms of the Sumy Region.

When conducting epizootological studies in poultry farms, two syndromes were found, namely respiratory and intestinal, accompanying the course of diseases in poultry. Microflora isolated from poultry during the course of infectious diseases of poultry with respiratory syndrome was presented: *E. coli*; *K. pneumoniae*; *P. multocida*; *A. fumigatus*; *M. gallisepticum*; *P. vulgaris*; *S. aureus*, *Cl. perfringens*; *P. aeruginosa*; *P. mirabilis*; *S. enteritidis*. The following cultures were isolated for intestinal syndrome: *S. enteritidis*; *E. coli*; *C. jejuni*; *S. pullorum-gallinarum*; *E. agglomerans*; *S. faecalis*; *C. fetus*; *S. aureus*; *Y. enterocolitica*; *P. aeruginosa*; *P. mirabilis*; *P. vulgaris*.

Pathogens *C. jejuni*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *P. mirabilis*, *S. aureus* were isolated in respiratory and intestinal syndrome.

In order to prevent bacterial diseases of poultry, it is necessary to control them according to a scheme that includes: regular diagnostic monitoring (serological and microbiological studies); bacterial control of breeding and rearing of poultry; control of the production cycle, immunoprophylaxis, use of probiotic therapy, disinfection, regular deratization, timely specific prevention. Important attention should be paid to the retrospective analysis of the isolated microflora with the mandatory determination of the sensitivity of the isolated microorganisms to antibacterial drugs.

For the stable operation of poultry farming, it is important to develop and implement critical control points of threat analysis (HACCP) at all stages of production of poultry products. The first critical point is the control of microbiological indicators of feed; the second point is responsible for control at technological facilities; the third point is responsible for control at the output stage.

Key words: infectious diseases, antibiotic resistance, microflora, poultry houses, safety, prevention.

КОНЦЕНТРАЦІЯ СПОЛУЧНО-ТКАНИННИХ БІОПОЛІМЕРІВ ЦЕРВІКАЛЬНОГО СЛИЗУ КОРІВ ЗА РІЗНИХ СТАДІЙ ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА АНАФРОДИЗІЇ

Бондаренко Ірина Вікторівна

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-1019-3446

bondarenkoirina173@gmail.com

Лазоренко Андрій Борисович

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-0916-3901

Lazorenkoandrej@gmail.com

Своєчасне виявлення еструсу в корів – запорука успішного штучного осіменіння в господарствах України. Дотепер застосовують різні методи виявлення рефлексу нерухомості, це і візуальний контроль за станом зовнішніх статевих органів на тлі зміни поведінки, контакт з бугаєм-пробником, кількісні та якісні зміни шийкового слизу.

Стан цервікального слизу, є найбільш інформативним, оскільки його фізико-хімічні зміни не лишаються непоміченими при застосуванні будь-яких методів діагностування еструсу. Не зважаючи на цей факт, дотепер чимало характеристик шийкового секрету лишаються недослідженими, особливо біохімічні та фізико-хімічні показники за різних стадій та станів відтворної функції.

З метою вивчення регенеративно-відновлюваних процесів, та для діагностики непліддя, досліджено динаміку концентрації гексоз сполучених з білком, глікозаміногліканів та глікопротеїнів цервікального слизу маточного поголів'я корів дослідних господарств під час різних стадій естрального циклу та за анафродизії.

Дослідження проводились на коровах чорно-рябої та швіцької порід, а також на коровах симентальської та бурої молочної порід. Матеріалом для досліджень був цервікальний слиз, відібраний з цервікального каналу матки корів віком 3-10 років, під час еструсу, розквіту жовтого тіла, передбачуваної тички та в клінічно здорових корів, що не проявляли статеву циклічність після перехворювання на ендометрит і затримку посліду більш ніж 30 днів.

Для взяття цервікального слизу, проводили санітарний туалет зовнішніх статевих органів корів. Вводили в піхву стерильне піхове дзеркало, після чого, застосовуючи додаткове джерело освітлення, за допомогою стерильного шприца й приєданого до нього катетера, забирали слиз із каудальної частини цервікального каналу. Після взяття, слиз заморожували для зберігання при температурі -20°C . Перед проведенням досліджень, зразки слизу відтаювали при кімнатній температурі, гомогенізували з 0,5-н розчином NaOH та залишали при $+4^{\circ}\text{C}$ на 2 години. Надалі гомогенат центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15хв. Фактичний вміст білково-вуглеводних сполук у зразках гомогенатів слизу розраховували з урахуванням співвідношення (об'єму слизу – 0,5-н розчин NaOH). У надосадовій рідині визначали вміст гексоз сполучених з білками, глікозаміногліканів та глікопротеїнів фракційним методом у орциноловій реакції із фракціонуванням етанолом та цетилпіридіним хлористим. Фотометрія проб здійснювалась при 540 нм із довжиною оптичного шляху 10 мм. Фактичний вміст дослідних сполук виражається у г/л або мг/л за калібрувальним графіком який показує залежність: оптична густина, це концентрація гексоз. Принцип методу: протеїни за рахунок гексоз, осаджуються в присутності 96% етанолу. Вивільнені в результаті гідролізу при 80°C гексози, вступають у взаємодію з орциновим реактивом (1,6% розчин орцину й концентрована сірчана кислота) забарвлюючи реактогенну суміш помаранчевим кольором, насиченість якого пропорційна до концентрації гексоз у пробі. Гексози глікозаміногліканів визначали так само, проте осаджували 1% розчином цетилпіридінію хлориду.

З'ясовано роль гексоз сполучених з білком, глікозаміногліканів та глікопротеїнів в процесі трансформації статевих органів під час їх підготовки до осіменіння та запліднення. В результаті проведених досліджень, виявлено достовірну різницю вмісту гексоз сполучених з білком, глікозаміногліканів та глікопротеїнів протягом різних стадій естрального циклу та за анафродизії.

З'ясовано, що в шийковому секреті корів під час прояву рефлексу нерухомості, достовірно зростає кількість глікозаміногліканів та глікопротеїнів, за рахунок зміни біофізичних властивостей та зростання кількості гонадальних гормонів та ферментів.

Еструс характеризується достовірним зростанням глікозаміногліканів та глікопротеїнів у цервікальному секреті корів, що обумовлено зміною біофізичних властивостей шийкового слизу за рахунок зростання ферментів та гонадальних гормонів.

У постморбідному періоді, а саме після перехворювання на ендометрит і затримання посліду, вміст глікозаміногліканів та глікопротеїнів шийкового секрету достовірно знижується, порівняно з показником за еструсу.

Ключові слова: корови, естральний цикл, еструс, цервікальний слиз, глікозаміноглікани, гексози сполучені з білками, глікопротеїни, анафродизія.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.4>

Вступ. Успішне відтворення великої рогатої худоби – це передумова рентабельності молочного скотарства, тому розробка методик, способів чи тестів, що дозволяють точно визначити оптимальний час осіменіння – важлива й актуальна проблема. Дотепер, дослідники пропонували різні методики діагностики еструсу. В першу чергу, це візуальний контроль, що базується на спостереженні за зміною поведінки, який на жаль, має достатньо низьку достовірність й застосовується лише в комплексі з іншими методами діагностики еструсу. Фізико-хімічні властивості цервікального секрету доволі інформативні, оскільки під час охоти кардинально змінюються, проте показники кількості, прозорості та в'язкості в різних авторів (Healy, et al., 2015; Hanumant et al., 2019; Damarany, 2020; Abd-ElHafeez et al., 2020; Yildiz et al., 2021) мають суттєві розбіжності.

Цервікальний слиз, це в'язко-еластичний гель, який продукують епітеліальні клітини шийки матки. Він містить 95-99% води, а також гетерогенну сітку міцел глікоротеїнів, відповідальних за кристалізацію слизу. Під час охоти, за наростання концентрації естрогенів, ендцервікальна секреція – максимальна. Слиз набуває водянистої консистенції та лужного рН, міцели розміщуються паралельно одна-одній, створюючи, таким чином, систему каналців необхідних для penetрації сперматозоїдів. За розквіту жовтого тіла, кількість слизу мінімальна, він густішає й має кисле рН, а система каналців з міцелярних містків формує щільну сітку, яка перешкоджає транспорту спермійв (Yildiz et al., 2021).

Цервікальний слиз відіграє важливу роль за осіменіння та запліднення, оскільки являє собою біологічне середовище, яке контролює виживаність, здатність до міграції та капацитації спермійв. Окрім цього, шийковий секрет є хімічним та фізичним бар'єром для мікроорганізмів (Maher et al., 2018; Adnane et al., 2017).

Цервікальний слиз є гідрогелем, що складається з речовин високої та низької щільності. До першої групи належать розчинні білки, електроліти, органічні сполуки. Інша складова об'єднує макромолекули муцину, котрі обумовлюють реологічну здатність шийкового секрету. Фізико-хімічні властивості слизу кардинально змінюються протягом різних стадій та феноменів естрального циклу, а кількість, фізичний стан, склад, та мікроскопічна структура, суттєво впливають на результативність осіменіння (Healy et al., 2015; Dadarwal et al., 2017).

Описані в науковій літературі якісні показники шийкового секрету діаметрально різняться у різних дослідників. Так, окремі автори стверджують, що в'язкість за діеструсу значно вища ніж під час проеструсу та еструсу, тоді як інші вказують, на зростання вищевказаного показника під час охоти, й набування максимального значення в момент овуляції. Рівень рН шийкового слизу на початок охоти, також кардинально різниться за різними авторами від 7,4-8,0 (Marie Le Berre, et al., 2021), до - 8,57 (Dadarwal et al., 2017).

Незважаючи на постійну увагу науковців щодо вивчення складу та властивостей цервікального слизу, багато показників лишаються недослідженими, тому потреба в доповненні знань актуальна дотепер. Так,

дотепер, не визначений біохімічний та фізико-хімічний склад біополімерів на властивості цервікального секрету за різних станів статевої функції, а відтак обмежена можливість розробки прогностичних тестів щодо результативності осіменіння корів. Оскільки цервікальний секрет, це вагоме інформативне джерело щодо діагностики статевої охоти, перебігу вагітності, та розвитку патологічних процесів, то доцільним, і економічно обґрунтованим є вивчення ролі глікозаміногліканів, гексоз сполучених із білком та глікопротеїнів в зв'язку з його властивостями протягом різних стадій статевого циклу, й особливо за розвитку анафродизії. Дані дослідження сприяють розумінню суті фізіологічної перебудови відтворної системи, й відкривають можливості для розробки діагностично-прогностичних тестів.

Цервікальний слиз корів - унікальна біологічна речовина, з чималим інформаційним потенціалом, який можливо отримати досліджуючи якісний та кількісний вміст його протеїнів і глікозаміногліканів. За овуляції шийковий секрет кристалізується за рахунок максимального збільшення глікогену й сумарної кількості вуглеводів. Взагалі, кількість глікозаміногліканів, яка прямо залежать від концентрації та співвідношення статевих гормонів, може бути діагностично-прогностичним показником овуляції та запліднення. Неколагенові структурні глікопротеїни формують матрикс, який об'єднуючі всі компоненти, створює єдину структуру шийкового секрету. Наукові дослідження дають можливість стверджувати, що кількісний та якісний склад шийкового секрету, взагалі характеризує перебіг різних стадій естрального циклу та вказує на розвиток анафродизії. Клітинний склад шийкового секрету, також достовірно ілюструє динаміку й закономірності відновлення функціональної активності статевої системи (Damarany, 2020; Abd-ElHafeez et al., 2020; Yildiz et al., 2021).

Шийковий слиз надійно захищає матку від рясної мікрофлори піхви, завдяки унікальному клітинному складу, що має бактерицидні властивості, й достатньо щільній консистенції, яка протягом вагітності та майже всіх стадій естрального циклу дозволяє утримуватися останньому в цервікальному каналі. Лужне середовище шийкового секрету під час осіменіння захищає спермії, створюючи тимчасовий резервуар для їх руху та капацитації (Ningwal et al. 2018; Hanumant et al., 2019; Tiwari, et al. 2019).

Продукується шийковий секрет клітинами слизової оболонки цервікса, а його об'єм залежить від комбінації та концентрації гонадальних гормонів в організмі корови. В'язкість слизу змінюється завдяки молекулярному складу, а концентрація загального білку під час різних стадій естрального циклу, має більші коливання ніж динаміка крові. Перед овуляцією різко зростає концентрація білку, з якого формуються своєрідні структурно-механічні конструкції, що забезпечують транспорт спермійв. Протягом різних стадій естрального циклу, в цервікальному секреті містяться: клітини епітелія ендометрія та цервікса, лейкоцити, вміст маткових залоз, порожнини матки, яйцепроводів, та фолікула (Nakano et al., 2015; Parikh, 2018).

Досліджені й описані симптом розтягнення, показник електропровідності та рН цервікального слизу протягом еструсу, які корелюють з рівнем продукування естрогенів під час овуляції. Вивчено феномен арборизації (кристалізація слизу під час висихання на повітрі з формування малюнку «листіків папороті» з характерним розташуванням гілочок під прямим кутом) в зв'язку зі ступенем зрілості фолікула. Арборизація, виникає внаслідок взаємодії складових шийкового секрету, таких як KBr, NaCl, KCl з катаболітами прогестерону та естрогенів. За розквіту жовтого тіла, слиз набуває щільності й однорідності. Цитологічна картина шийкового секрету, залежно від клітинного складу, може вказувати на запальний процес, деструктивно-клітинну ферментацію та десквамацію клітин епітелію шийки матки та ендометрія (Semeniuk et al., 2009).

Отже, органолептичні показники шийкового секрету, це складові діагностики еструсу, а вивчення молекулярного складу слизу, зокрема гексоз сполучених з білками, глікозаміногліканів та глікопротеїнів, дозволить створити прогностично-діагностичні тести готовності статевої системи до овуляції, запліднення та нидації зиготи.

Мета досліджень. Задачею наших досліджень було визначити й проаналізувати зміни вмісту гексоз сполучених з білками, глікозаміногліканів та глікопротеїнів у цервікальному слизу маточного поголів'я корів під час різних стадій статевого циклу, та за анафродизії в порівняльному аспекті.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводились в ВЛТ ПЗ «Михайлівка» Лебединського району Сумської області на коровах чорно-рябої та швіцької порід, а також в СФГ «Віталія» Буринського району Сумської області на коровах симентальської та бурої молочної порід. Матеріалом для досліджень був цервікальний слиз, відібраний з цервікального каналу матки корів віком 3-10 років, під час еструсу (n=5), розквіту жовтого тіла (n=5), передбачуваної тічки (n=5) та в клінічно здорових корів, що не проявляли статевої циклічності після перехворювання на ендометрит (n=5) і затримку посліду (n=5) більш ніж 30 дб.

Для взяття цервікального слизу, проводили санітарний туалет зовнішніх статевих органів корів. Вводили в піхву стерильне піхвове дзеркало, після чого, застосовуючи додаткове джерело освітлення, за допомогою стерильного шприца й приєданого до нього катетера, забирали слиз із каудальної частини цервікального каналу. Після взяття, слиз заморожували для зберігання при температурі -20°C. Перед проведенням досліджень, зразки слизу відтаювали при кімнатній температурі, гомогенізували з 0,5-н розчином NaOH та залишали при +4°C на 2 години. Надалі гомогенат центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15хв. Фактичний вміст білково-вуглеводних сполук у зразках гомогенатів слизу розраховували з урахуванням співвідношення (об'єму слизу – 0,5-н розчин NaOH). У надосадовій рідині визначали вміст гексоз сполучених з білками, глікозаміногліканів та глікопротеїнів фракційним методом за І.В.Неверовим та Н.І.Титаренко (1979) у орциноловій реакції із фракціонуванням етанолом та цетилпіридіним хлористим. Фотометрія проб здійснювалась при 540 нм із довжиною оптичного шляху 10 мм. Фактичний вміст дослідних сполук виражається у г/л або мг/л за калібрувальним графіком який показує залежність: оптична густина, це концентрація гексоз. Принцип методу: протеїни за рахунок гексоз, осаджуються в присутності 96% етанолу. Вивільнені в результаті гідролізу при 80°C гексози, вступають у взаємодію з орциновим реактивом (1,6% розчин орцину й концентрована сірчана кислота) забарвлюючи реактогенну суміш помаранчевим кольором, насиченість якого пропорційна до концентрації гексоз у пробі. Гексози глікозаміногліканів визначали так само, проте осаджували 1% розчином цетилпіридінію хлориду. Отриманий цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики із використанням параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень. дані, отримані під час досліджень наведені в таблиці 1.

Отримані дані вказують, що під час еструсу вміст глікозаміногліканів цервікального слизу достовірно збіль-

Таблиця 1

Динаміка вмісту білково-вуглеводних сполук цервікального слизу корів за різних стадій статевого циклу та стану статевої функції

Показники	Клінічно здорові			Тварини, що перехворіли на:		P1<	P2<	P3<	P4<	P5<
	охота (рефлекс нерухомості), n=5	7-8 доба ст. цик. (розквіт жовт тіла) n=5	17-18 доба ст. циклу (передбачув. про-еструс), n=5	ендометрит, n=5	затримку посліду, n=5					
Глікозаміноглікани, г/л	3,35±0,24	2,02±0,22	2,22±0,19	1,84±1,18	1,82±1,2	0,001	0,002	н.д.	0,005	0,006
Глікопротеїни, г/л	1,8±0,14	1,38±0,13	1,98±0,11	1,31±0,21	1,43±0,05	0,05	н.д.	0,003	0,002	0,001
Гексози сполучені з білками г/л	5,15±0,4	3,4±0,2	4,0±0,17	3,15±0,38	3,25±0,24	0,002	0,002	0,041	0,007	0,003

Примітки:

P1- 0 день стат. цик. порівняно із 7-8 днем ст. цик.;

P2- 0 день стат. цик. порівняно з 17-18 днем ст. цик.;

P3 -7-8 днем ст. цик. порівняно з 17-18 днем ст. цик.;

P4 -0 день стат. цик. порівняно клінічно здоровими тваринами, що перехворіли на ендометрит;

P5- 0 день стат. цик. порівняно з клінічно здорові тварини, яка перехворіли на затримку посліду.

шується в 3,34 рази ($p < 0,001$) порівняно з 7-8 добою статевого циклу з $2,02 \pm 0,22$ до $3,35 \pm 0,24$ г/л. Рівень глікозаміногліканів ($2,22 \pm 0,19$ г/л) під час передбачуваного проєструсу, недостовірно збільшується за показник розквіту жовтого тіла, на 2,22, а порівняно з охотою, достовірно зростає на 3,34 ($p < 0,002$).

Кількість глікозаміногліканів цервікального слизу корів, що одужали після ендометриту ($1,84 \pm 1,18$ г/л) та затримання посліду ($1,82 \pm 1,2$ г/л) достовірно зменшувалася відносно подібного показнику корів в охоті на 45,07 % ($P < 0,05$), та на 45,67 % ($P < 0,06$) відповідно.

Вивчаючи динаміку глікопротеїнів цервікального слизу корів протягом статевого циклу та за анафродизії, ми з'ясували наступне: концентрація вищезазначених під час еструсу ($1,8 \pm 0,14$) була достовірно більшою на 23,3 % ($P < 0,05$) порівняно з аналогічним показником під час розквіту жовтого тіла ($1,38 \pm 0,13$), проте недостовірно меншою на 9,1 % відносно показника передбачуваного проєструсу ($1,98 \pm 0,11$). Достовірно більшим на 30,3 % був вміст глікопротеїнів під час проєструсу порівняно з показником розквіту жовтого тіла.

Кількість глікопротеїнів шийкового слизу тварин постморбідного стану була наступною: після ендометриту ($1,31 \pm 0,21$ г/л); затримання посліду ($1,43 \pm 0,05$ г/л). Вищевказані показники були достовірно меншими за аналогічний відсоток корів під час еструсу на 27,2% ($P < 0,05$), та на 20,6% ($P < 0,06$) відповідно.

Вміст гексоз сполучених з білками за еструсу ($5,15 \pm 0,4$) був достовірно більшим ($P < 0,002$) на 33,9 % порівняно з періодом розквіту жовтого тіла ($3,4 \pm 0,2$), та на 22,3 % ($P < 0,002$) порівняно з передбачуваним проєструсом ($4,0 \pm 0,17$).

Достовірно зменшувався на 15,0% ($P < 0,041$) вміст гексоз сполучених з білками під час розквіту жовтого тіла відносно передбачуваного проєструсу.

Концентрація гексоз сполучених з білками шийкового слизу корів перехворілих ендометритом ($3,15 \pm 0,38$) та затримкою посліду ($3,25 \pm 0,24$), достовірно знижувалася на 38,8% ($P < 0,007$) та 36,9 % ($P < 0,003$) відповідно, в порівнянні з аналогічним показником під час еструсу.

Обговорення. Напевно, достовірно збільшення глікозаміногліканів під час охоти, це наслідок участі останніх в процесах модифікації властивостей цервікального слизу, пенетрації та активації акросоми сперміїв (Handrow, et al. 1982). Даний процес відбувається на тлі зростання гонадотропних гормонів, які регулюють вміст полісахаридів (Gomes et al. 2009; Cubas et al. 2010). Дослідники стверджують, що окрім активації пенетрації, глікозаміноглікани впливають і на швидкість руху сперміїв за рахунок активації оболонки процесу транслокації кальцію та інших необхідних речовин (Li et al., 2006). Науковці зазначають (Ohgita, et al., 2019), що накопичення глікозаміногліканів (останні, крім іншого, створюють власний високий негативний заряд) на поверхні оболонки, свідчить про попередню взаємодію вищевказаних з речовинами позаклітинного матриксу до моменту остаточного їх засвоєння спермієм.

Зменшення вмісту глікозаміногліканів цервікального слизу корів, що одужали після ендометриту та затри-

мання посліду, вірогідно можна пояснити зміною властивостей цервікального слизу, зумовленою розладами гормонального фону організму корів за постморбідного стану.

За нестачі необхідної концентрації глікозаміногліканів та глікопротеїнів, слизові канали втрачають необхідну структуру, перешкоджаючи руху сперміїв. Достатньо заперечливі дані науковців, щодо концентрації в шийковому секреті глікозаміногліканів та глікопротеїнів протягом різних стадій естрального циклу. Так, (Voskresenskyi, et al., 2010) твердить, що овуляція можлива за умов певного співвідношення ЛГ до ФСГ, на фоні помітного зменшення загальних глікозаміногліканів і їх фракцій, а за розквіту жовтого тіла, концентрація останніх помітно зростає. Та й взагалі, дисбаланс глікозаміногліканів та глікопротеїнів у шийковому секреті викликає неплоддя.

Молекулам слизу властива здатність об'єднуватися в полімерні конструкції, або формувати розширену тривимірну мережу, тобто змінювати біологічні властивості та фізичний стан слизу за рахунок білкових включень, ферментів та гормонів. На нашу думку, достовірно зростання глікопротеїнів протягом проєструсу та еструсу, обумовлене саме тим, що вищевказані регулюють рН-залежну трансформацію шийкового слизу з золю в гель, та водянистий стан (Morales et al., 1993; Cao et al. 1999).

На нашу думку, достовірно зниження глікопротеїнів за постморбідного стану, обумовлене дисбалансом гонадальних гормонів. Як відомо, саме естрогени та прогестерон визначають взаємодію молекул слизу, переважна кількість яких є глікопротеїнами. Естрогени та прогестерон взаємодіють з клітинною мембраною, або з рецептором цитоплазми гормонозалежної клітини, й транспортуються в ядро. Дисбаланс гонадальних стероїдів, зумовлює достовірно зменшення глікопротеїнів протягом постморбідного періоду, й обумовлює відсутність необхідної зміни біофізичних властивостей цервікального секрету, характерних для кожної стадії статевого циклу.

Співвідношення лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів регулює полісахаридний склад шийкового слизу, а концентрація глікопротеїнів та глікозаміногліканів, може бути маркером та прогностичним критерієм овуляції, оскільки молекули глікопротеїнів формують паралельно розташовані канали, за допомогою яких спермії дістаються яйцепроводів.

Дослідження інших авторів, свідчать про достовірно збільшення глікозаміногліканів цервікального слизу під час овуляції, та що концентрація останніх може бути індикатором овуляції за менструального циклу, й прогностичним тестом запліднення (Semeniuk et al., 2009).

Очевидно, різке зростання кількості фолікулоstimулюючого й лютеїнізуючого гормонів протягом проєструсу та еструсу, яке активує секрецію глікогену, кислих глікозаміногліканів, та глікопротеїнів, обумовлює достовірно зростання гексоз сполучених з білками.

Достовірно зниження концентрації гексоз сполучених з білками шийкового слизу в корів, що перехворіли на ендометрит та затримку посліду, в порівнянні з аналогічним показником під час еструсу, свідчить про необхідність обґрунтованих методів корекції.

Перспектива подальших досліджень, це пошук та опрацювання ефективних методів корекції відтворної здатності корів за постморбідного стану.

Висновки. 1. Еструс характеризується достовірним зростанням глікозаміногліканів та глікопротеїнів у цервікальному секреті корів, що обумовлено зміною біофізич-

них властивостей шийкового слизу за рахунок зростання ферментів та гонадальних гормонів.

2. За постморбідного періоду, а саме у тварин перехворілих на ендометрит і затримання посліду, вміст глікозаміногліканів та глікопротеїнів шийкового секрету був достовірно нижчим, порівняно з аналогічним показником під час еструсу.

Бібліографічні посилання:

1. Abd-ElHafeez, A.M., Amin, A.M.S., Ramadan, M.H., Helal, A., and Mohamed, M.Y., (2020). The most applicable physical properties of cervical mucus correlated with high pregnancy rate in egyptian cows under heat stress condition. *Adv. Anim. Vet. Sci.*, 8(s2): 122-131. doi: /10.17582/journal.aavs/2020/8.s2.122.131.
2. Adnane, M., Chapwanya, A., Kaidi, R., Meade, K., and O'Farrelly, C. (2017) Profiling inflammatory biomarkers in cervico-vaginal mucus (CVM) postpartum: potential early indicators of bovine clinical endometritis. *Theriogenology*, 103, 117–122. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.07.039.
3. Cao, X., Bansil, R. and Bhaskar, K.R., (1999). pH-dependent conformational change of gastric mucin leads to sol-gel transition. *Biophys J*, 76(3), 1250-1258. doi:10.1016/S0006-3495(99)77288-7.
4. Cubas, J. J., Simões, R. S., Oliveira-Filho, R. M., Simões, M. J., Baracat, E. C., and Soares, J. M., (2010). Glycosaminoglycan distribution in the rat uterine cervix during the estrous cycle. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 65(7), 703–708. doi:10.1590/S1807-59322010000700009.
5. Dadarwal, D., Palmer, C., and Griebel, P. (2017). Mucosal immunity of the postpartum bovine genital tract. *Theriogenology*, 104, 62–71. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.08.010.
6. Damarany, A.I., (2020). Physical traits of vaginal mucus discharge and their relations to conception rate of egyptain baladi cows. *Egypt. J. Anim. Prod.*, 57(2), 63-70. doi: 10.21608/ejap.2020.104019.
7. Deepak N., Sant P.N., Sudarshan K., Ameeta K., Madhu S. and Ranjit A. (2018). Biochemical Profile of Cervico-Vaginal Mucus in Relation to Fertility in Crossbred Cows and Heifers. *Journal of Animal Research*, 8(2), 331-334. doi: 10.30954/2277-940X.04.2018.25.
8. Gomes, R. C. T., Verna, C., Nader, H. B., dos Santos Simões, R., Dreyfuss, J. L., Martins, J. R. M., and Soares Jr, J. M. (2009). Concentration and distribution of hyaluronic acid in mouse uterus throughout the estrous cycle. *Fertility and sterility*, 92(2), 785-792.
9. Hanumant, D., Tiwari, R.P., Chaturvedani, A.K., Paikra, D., Chandrakar, C. and Ratre, P., (2019). Analysis of corporeal characteristics of cervico-vaginal mucus in cows. *Pharma Innov. J.*, 8(3), 261-64.
10. Handrow, R. R., Lenz, R. W., & Ax, R. L. (1982). Structural comparisons among glycosaminoglycans to promote an acrosome reaction in bovine spermatozoa. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 107(4), 1326-1332.
11. Hryshchenko, O.V., Abu, K.A., Storchak, A.V., and Shevchenko, O.Y. (2009). Osobennosti obmena u raspredeleniya hlykozamynohlykanov v plodovykh obolochkakh u patsyentok s prezhdnevremennym yzlytyem okoloploдных vod pry nedonoshennoi beremennosti. [Prakt. medycyna], 15(3), 26-32.
12. Lee, C.N., Ax, R.L., (1984). Concentrations and composition of glycosaminoglycans in the female bovine reproductive tract. *J Dairy Sci*;67(9), 2006-2009. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(84)81536-2. PMID: 6436345.
13. Marie Le Berre, Jared Q. Gerlach, Catherine Loughrey, Aileen Creavin, Katarzyna Pluta, Mary Gallagher, Stephen D. Carrington, Lokesh Joshi, and Michelle Kilcoyne, (2021). Correction for 'Examination of oestrus-dependent alterations of bovine cervico-vaginal mucus glycosylation for potential as optimum fertilisation indicators. *Mol. Omics*, 17, 338–346, doi: 10.1039/D0MO00193G.
14. Maher, M.A., Sayyed, T.M. and Elkhoully N., (2018). Cervical mucus removal prior to intrauterine insemination: a randomized trial. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, 125(7), 841–847. doi: 10.1111/1471-0528.15003.
15. Mahmoud, A. I., & Parrish, J. J. (1996). Oviduct fluid and heparin induce similar surface changes in bovine sperm during capacitation: a flow cytometric study using lectins. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 43(4), 554-560.
16. Modi, L.C., Suthar, B.N., Nakhasi, H.C., Sharma V.K. and Panchasara, H.H. (2011). Physical characteristics of oestral cervical mucus and conception rate in repeate breeder Kankrej cattle. *International Journal for Agro Veterinary and Medical Sciences*, 5(4), 416-423.
17. Morales, P., Roco, M., Vigil, P. (1993). Human cervical mucus: relationship between biochemical characteristics and ability to allow migration of spermatozoa. *Hum Reprod*, 8(1), 78-83. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137879. PMID: 8458932.
18. Ningwal, D., Nema, S.P., Kumar, S., Kushwah, A. and Shivhare, M., (2018). Rheological properties of cervico-vaginal mucus in relation to fertility in crossbred cows and heifers. *Int. J. Adv. Res.*, 6(6), 495-500. doi: 10.21474/IJAR01/7236.
19. Nakano, F.Y., Lea, R.B., and Esteves, S.C. (2015). Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *Med. Exp.*, 2(2), 1-8. doi: 10.5935/MedicalExpress.2015.02.07.
20. Ohgita, T., Takechi-Haraya, Y., Nadai, R., Kotani, M., Tamura, Y., Nishikiori, K., Nishitsuji, K., Uchimura, K., Hasegawa, K., Sakai-Kato, K., Akaji, K., and Saito, H. (2019). A novel amphipathic cell-penetrating peptide based on the N-terminal glycosaminoglycan binding region of human apolipoprotein E. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 1;1861(3), 541-549. doi: 10.1016/j.bbmem.2018.12.010. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30562499.
21. Parikh, S.S., Patbandha, T.K., Savaliya, B.D., Makwana, R.B., Raval, R.J. and Kapadiya, P.S., (2018). Association of estrous behaviour and cervical mucus properties with conception in Gir cows. *J. Pharma. Phytochem.*, 7(s1), 310-314.
22. Rathod, V. (2016). Therapeutic efficacy of GnRH and hCG analogue in non-infectious repeat breeding crossbred cows. M.V.Sc Thesis (Department of Veterinary Gynaecology and Obstetrics), Nanaji Deshmukh Veterinary Science University, Jabalpur (M.P).

23. Semeniuk, L.M., Demianenko, L.V., Chernukha, L.S., and Kryzhanivska, O.I. (2020). Sklad tsevirikalnoho slyzu yak pokaznyk fertylnosti zhinok zi znyzhenoiu lubrykatsiieiu ta nedostatnistiu androheniv. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery/ Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurhiia*. 1(69), 43-50. doi: 10.30978/CEES-2020-1.
24. Siregar, T.N., Agustina, I., Masyitah, D., Azhar, A., Dasrul, D., Thasmi, C.N., Sulaiman, R., and Daud, R. (2017). Physical properties of cervical mucus of repeat breeder Aceh cattle. *J. Vet.*, 18(3), 378-382. doi: 10.19087/jveteriner.2017.18.3.378.
25. Siregar, T.N., Armansyah, T., Panjaitan, B., Gholib, G., Herrialifian, H., Sutriana, A., Abidin, Z., Reynaldi, M.A., Razak, F. Artaliani, Y. and Yuswar, Y., (2019). Changes in cervical mucus as an indicator of fertility in Aceh cattle. *Adv. Anim. Vet. Sci.*, 7(4), 306-314. doi: 10.17582/journal.aavs/2019/7.4.306.314.
26. Verma, K.K., Prasad, S., Kumaresan, A., Mohanty, T.K., Layek, S.S., Patbandha, T.K. and Chand, S., (2014). Characterization of physico-chemical properties of cervical mucus in relation to parity and conception rate in Murrah buffaloes. *Vet. World*, 7(7), 467-471. doi: 10.14202/vetworld.2014.467-471.
27. Voskresenskyi, S.L., Hrudnytskaia, E.N., Serzhan, T.A., Kamyshnykov, V.S., Zubovskaia, E.T., and Kyrylenko, V.P. (2010). Krytery efektyvnosti khyrurhicheskoho lechenia patsyentok s syndromom polykystoznykh yaychnykov v zavysymosti ot kolychestva hlykozamynohlykanov v tsevirikalnoi slyzy. [Reproduktyvnoe zdorove v Belarusy], 4, 64–72.
28. Yıldız, A. (2021). The validity of the scores of cervical mucus during artificial insemination for estimating the probability of conceiving in clinically healthy cows. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*, 7(1), 58-65. doi: 10.17582/journal.vsr/2021.7.1.58.65.

Bondarenko I. V., Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Lazorenko A. B., Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Concentration of connective tissue biopolymers of cervical mucus of cows at different stages of the estrus cycle and anaphrodisia

Timely detection of estrus in cows is the key to successful artificial insemination in Ukrainian farms. Until now, various methods of detecting the immobility reflex are used, including visual control of the condition of the external genitalia against the background of changes in behavior, contact with a test bull, quantitative and qualitative changes in cervical mucus. The condition of the cervical mucus is the most informative, since its physical and chemical changes do not go unnoticed when using any methods of diagnosing estrus. Despite this fact, until now many characteristics of cervical secretion remain unexplored, especially biochemical and physicochemical indicators at different stages and states of reproductive function. In order to study the regenerative and restorative processes and to diagnose infertility, the dynamics of the concentration of hexoses conjugated with protein, glycosaminoglycans and glycoproteins of the cervical mucus of the uterine herd of cows of experimental farms during different stages of the estrous cycle and during anaphrodisiacs were studied. The research was conducted on cows of the black-spotted and Swedish breeds, as well as on cows of the Simmental and brown dairy breeds. The material for research was cervical mucus, collected from the cervical canal of the uterus of cows aged 3-10 years, during estrus, the flowering of the corpus luteum, expected estrus, and from clinically healthy cows that did not show sexual cyclicity after contracting endometritis and delaying litter for more than 30 days. To collect cervical mucus, a sanitary toilet of the external genitalia of cows was performed. A sterile vaginal speculum was inserted into the vagina, after which, using an additional light source, mucus was collected from the caudal part of the cervical canal using a sterile syringe and a catheter attached to it. After collection, the mucus was frozen for storage at a temperature of -20°C. Before the research, mucus samples were thawed at room temperature, homogenized with 0.5 N NaOH solution and left at +4°C for 2 hours. Further, the homogenate was centrifuged at 3000 rpm. within 15 minutes. The actual content of protein-carbohydrate compounds in samples of mucus homogenates was calculated taking into account the ratio (volume of mucus - 0.5 N NaOH solution). In the supernatant, the content of hexoses combined with proteins, glycosaminoglycans and glycoproteins was determined by the fractional method in the orcinol reaction with fractionation with ethanol and cetylpyridine chloride. Photometry of the samples was carried out at 540 nm with an optical path length of 10 mm. The actual content of the test compounds is expressed in g/l or mg/l according to the calibration graph that shows the dependence: optical density is the concentration of hexoses. Principle of the method: proteins due to hexoses are precipitated in the presence of 96% ethanol. The hexoses released as a result of hydrolysis at 80°C interact with the orcin reagent (1.6% solution of orcin and concentrated sulfuric acid), coloring the reactogenic mixture in an orange color, the saturation of which is proportional to the concentration of hexoses in the sample. Hexoses of glycosaminoglycans were determined in the same way, but were precipitated with a 1% solution of cetylpyridinium chloride. The role of protein-bound hexoses, glycosaminoglycans, and glycoproteins in the process of transformation of genital organs during their preparation for insemination and fertilization has been clarified. As a result of the research, a significant difference in the content of protein-bound hexoses, glycosaminoglycans, and glycoproteins during various stages of the estrous cycle and during anaphrodisiacs was revealed. It was found that the number of glycosaminoglycans and glycoproteins significantly increases in the cervical secretion of cows during the manifestation of the immobility reflex, due to changes in biophysical properties and an increase in the number of gonadal hormones and enzymes. Estrus is characterized by a significant increase in glycosaminoglycans and glycoproteins in the cervical secretion of cows, which is caused by a change in the biophysical properties of the cervical mucus due to the increase in enzymes and gonadal hormones. In the post-morbid period, namely after endometritis and retention of litter, the content of glycosaminoglycans and glycoproteins in the cervical secretion decreases significantly, compared to the indicator during estrus.

Key words: cows, estrous cycle, estrus, cervical mucus, glycosaminoglycans, hexoses combined with proteins, glycoproteins, anaphrodisia.

МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В РУБЦІ ТЕЛЯТ ПРИ ЗГОДОВУВАННІ РОСЛИННИХ КОРМІВ

Демидко Олександр Сергійович

аспірант

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-6433-315X

kaf.anatomia@ukr.net

Раннє включення в раціон телят ґрубих кормів, особливо від періоду домінування росту та розвитку органів травлення до кінця періоду стабілізації, позитивно впливає на формування рубцевого травлення. Наведені дані отримані в результаті досліджень процесів рубцевого травлення у телят, які отримували різний рівень молочних та ґрубих кормів від періоду домінування до кінця періоду стабілізації росту та розвитку органів травлення. Встановлено, що целюлозолітичних мікроорганізмів у вмістимо му рубця телят контрольної групи за період досліду підвищилось в 3,61 рази ($p < 0,001$), а у телят II та III групи в 5,22-5,20 рази ($p < 0,001$). Їх кількість у вмістимо му рубця телят дослідних груп було в кінці періоду стабілізації в 1,24-1,30 рази більше, ніж у телят контрольної групи ($p < 0,05$). Анаеробів у вмістимо му рубця телят дослідних було більше в 1,25-1,69 рази більше даного показника телят контрольної групи ($p < 0,05$). Активність целюлозолітичних мікроорганізмів вмісти мого рубця телят усіх груп підвищувалась за весь період досліду. У телят контрольної групи целюлозолітична активність мікроорганізмів, в кінці періоду стабілізації виявилась в 1,26-1,08 рази менше, ніж даний показник у телят дослідних груп ($p < 0,05$). Активність целобіогідролази у вмістимо му рубця телят дослідних груп в кінці 5 місяця життєдіяльності була в 1,50-1,63 рази більше, ніж у телят контрольної групи ($p < 0,01$). Про високу активність життєдіяльності мікроорганізмів рубця вказує вміст ЛЖК. Їх вміст у рубці телят першої групи в 1,32-1,47 рази ($p < 0,01$), менше, ніж у телят дослідних груп. Інтенсифікація процесів рубцевого травлення позитивно вплинула на обмінні процеси в організмі телят. Вміст сечовини, метаболіту білкового обміну у крові телят дослідних груп був у 1,16-1,31 рази ($p < 0,05$) менше, показника телят контрольної групи. Вміст креатинину та глюкози був менше в крові телят дослідних груп відповідно в 1,43-1,60 рази ($p < 0,01$) та в 1,12-1,24 рази ($p < 0,05$). Фосфоліпідів виявлено в крові телят дослідних груп в 3,36-3,39 рази більше ($p < 0,001$). Отже, метаболічні процеси в рубці телят при згодовуванні рослинних кормів виявляються більш активними, дозволяють знизити використання молочних кормів.

Ключові слова: період, мікроорганізми, протозоа, телята, процеси.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.5>

Вступ. Життєдіяльність організму жуйних тварин пов'язана з процесами травлення, які відбуваються у рубці. Процеси рубцевої ферментації супроводжуються синтезом багаточисельних метаболітів, які використовуються організмом тварин. В першу чергу це пов'язано з синтезом мікробіального білка. Наявна інформація свідчить, що кількість мікробного білка, яка синтезується у рубці, залежить від характеру живлення тварин (Kolechko, 2017; Колечко, 2016; Камбур та ін., 2017). Лімітуючими факторами синтезу мікробного білка виступають енергія та азот. Джерелом енергії є АТФ для анаеробних мікроорганізмів, і в першу чергу для целюлозолітичних. Вважають, що ріст мікроорганізмів пропорційний кількості АТФ, яка утворюється під час ферментації поживних речовин у рубці (Broderick, 2010). Анаеробна ферментація є одним із лімітуючих факторів синтезу мікробного білка. Нестача енергії призводить до зниження забезпечення організму тварин бактеріальним білком. Доведено, що підвищення рівня енергетичного забезпечення тваринного організму призводить до збільшення кількості бактерій та протозоа на 53 та 8%. Інші автори доводять, що за цих умов у рубці підвищується кількість основних груп мікроорганізмів та протозоа на 21 та 33% (Khatra, 2006; Palmquist & Jenkins, 2017). Важливе значення в активації процесів рубцевої ферментації відіграє співвідношення між легко – та важкорозчинними вуглеводами. При співвідношенні в раціоні ґрубих та соковитих кормів до концентрованих на

рівні 60-64% – 40-36% і співвідношенні легкокорозчинних вуглеводів до важкорозчинних від 1,98 до 1,73 та 1,60 (цукор + крохмаль: до клітковини) дозволяє отримати за добу до 1286-1836 г (Wanapat, & Rowlinson, 2007; Wanapat et al., 2012; Wilkinson, 2011; Lesmeister & Heinrichs, 2004). Рівень синтезу бактеріального білка в рубці залежить від забезпеченості азотом. Мікроорганізми рубця у процесах синтезу власного білка використовують не тільки азот аміаку. Активність синтезу бактеріального білка залежить від вмісту азоту у мікробіальній масі (Wora-Anu et al., 2007) та співвідношення різних форм вуглеводів (Вудмаска 2007; Вудмаска 2007; Ткач 2008). Інтенсивність синтезу мікробіального білка залежить не лише від забезпеченості азотом, але і від співвідношення різних його форм і становить 3:1 для небілкового азоту до амінокислотного. Наведені дані дозволяють стверджувати, що здатність мікрофлори до синтезу білків лімітується цілим рядом факторів (Камбур та ін., 2017; Holtshausen & Cruwagen, 2017). В той же час, необхідно відмітити, що в даному напрямку менш досліджена роль протозоа в процесах розщеплення кормових компонентів (Камбур & Замазій, 2020; Колечко, 2019). Не досліджено формування процесів рубцевого травлення у телят з урахуванням періодів росту та розвитку тваринного організму, їх роль у метаболічних процесах в рубці телят при згодовуванні рослинних кормів, **що і було метою наших досліджень.**

Проведені дослідження були складовою частиною тематичного плану «Фізіологічні аспекти росту, розвитку, резистентності та продуктивності тварин під впливом різноманітних факторів і їх корекція» № державної реєстрації 0119U0103 729.

Матеріали та методи досліджень (Materials and methods). Дослідження проводились в умовах приватного акціонерного ТОВАРИСТВА «ЧЕРНІГІВСЬКЕ ГОЛОВНЕ ПІДПРИЄМСТВО ПО ПЛЕМІННІЙ СПРАВІ В ТВАРИННИЦТВІ». Задля виконання поставленої мети нами сформовані 3 групи тварин з початку періоду домінування росту та розвитку органів травної системи до кінця періоду стабілізації (з 45 по 150 добу) по 5 тварин у кожній. До 120 доби раціони телят змінювали по декадах. Тварини першої контрольної групи утримувались на раціоні господарства. За період досліду тварини контрольної групи отримували по 390 л цільного молока, 620 л заміника молока, 158 кг концентратів, 100 кг сіна та 53 кг сінажу.

Тварини другої групи отримували за цей період в 1,37 рази менше молока, в 1,53 рази менше ЗЦМ. Більше, в 1,42 концентратів, в 1,70 рази сіна та в 2,35 кг сінажу, а третьої відповідно – в 1,10 та в 1,40 рази менше молока і ЗЦМ та в 1,50, в 1,80, та в 2,50 більше концентрованих кормів, сіна та сінажу. Телята третьої групи привчались до грубих кормів з початку імуно – дефіцитного періоду росту та розвитку, з 10 доби після народження .

Тварин утримували по 5 голів у клітинах. Щомісяця проводили зважування тварин. Відбір проб вмістимого рубця у телят з 65 по 125 добу тричі проводили відбором рідини з жуйного кому. У телят з ротової порожнини відбирали рубцевий ком під час жуйки та віджимали її рідку частину. На 150 добу відбір вмістимого рубця проводили за допомогою травного зонду, за 3 години до годівлі. Визначали: кількість целюлозолітичних аеробів та анаеробів на селективних поживних середовищах, целюлозолітичну активність за Чюрлісом, активність целобіогідролази (C_1 – ферменту за Родіоновою Н.А.).

Загальну кількість ЛЖК визначали шляхом парової дистиляції у апараті Макрама. У зразках крові визначали вміст сечовини- з парадиметиламінобензоальдегідом – за Мішоном і Арно (1962), глюкозу -Хіварінена-Ніккіла (Горячківський А.М., 1994), фосфоліпіди – за Блюром (Неменова М.Д., 1967).

Під час проведення експериментальних досліджень дотримувались міжнародних вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.) та відповідного Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.06.2006 р.

Отриманий цифровий матеріал оброблений статистично за допомогою комп'ютерної програми з визначенням середньої арифметичної (M), статистичної помилки середньої арифметичної (m), вірогідності різниці (p) між середніми арифметичними двох варіаційних рядів за критерієм вірогідності (t) Стьюдента. Різницю між двома величинами вважали вірогідною за $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результати досліджень (Results). Отримані результати досліджень, щодо динаміки та активності целюлозолітичних бактерій у вмістимому рубця телят проаналізовані у таблиці 1. Вони дозволяють стверджувати, що раннє введення в раціон телят грубих кормів сприяє формування рубцевого типу травлення у телят другої та третьої групи.

Так, кількість целюлозолітичних мікроорганізмів у вмістимому рубця телят контрольної групи послідовно зросло за період досліду в 3,61 рази ($p < 0,001$). Подібна ж динаміка підвищення кількості мікроорганізмів, які розщеплюють целюлозу у вмістимому рубця телят II та III групи склало 5,22-5,20 рази ($p < 0,001$). Але більш важливо те, що їх кількість у вмістимому рубця телят дослідних груп було в кінці періоду стабілізації в 1,24-1,30 рази більше, ніж у телят контрольної групи ($p < 0,05$). Анаеробів у вмістимому рубця телят дослідних груп було в 1,25-1,69

Таблиця 1

Динаміка кількості та активності целюлозолітичних бактерій у вмістимому рубця телят ($M \pm m$, $n = 5$)

Показники/ група	Вік тварин ,діб			
	45-65	70-95	105-125	135-150
1. Кількість целюлозолітичних мікроорганізмів, млн/мл				
- аеробів: I гр.	0,21±0,03	0,3±0,04	0,38±0,02	0,76±0,06
II гр.	0,18±0,02	0,60±0,05	0,45±0,03	0,94±0,04
III гр.	0,19±0,07	0,66±0,08	0,47±0,09	0,99±0,07
- анаеробів: I гр.	0,020±0,001	0,046±0,004	0,17±0,001	0,32±0,006
II гр.	0,042±0,002	0,021±0,003	0,28±0,002	0,40±0,008*
III гр.	0,054±0,002	0,036±0,008	0,042±0,004	0,54±0,006*
2. Ферментативна активність мікроорганізмів:				
- целюлозолітичні, % I	6,02±0,36	19,07±0,23	26,32±0,22	22,75±0,27
II	6,18±0,42	22,56±0,34	21,84±0,36	26,42±0,18*
III	6,24±0,18	24,08±0,14	22,36±0,14	28,64±0,26*
целобіогідролаза, од/мл I	0,12±0,002	0,21±0,003	0,21±0,007	0,32±0,006
II	0,14±0,002	0,25±0,007	0,32±0,006	0,48±0,004**
III	0,16±0,004	0,27±0,009	0,38±0,008	0,52±0,002**
ЛЖК, ммоль/100мл I	5,60±0,30	6,20±0,55	7,56±0,58	7,60±0,50
II	7,30±0,45	7,52±0,46	9,36±0,62	10,04±0,82**
III	8,52±0,36	8,90±0,40	9,84±0,76	11,20±0,94**

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ у порівнянні з контрольною групою

рази більше даного показника телят контрольної групи ($p < 0,05$). Активність целюлозолітичних мікроорганізмів вмістимого рубця телят усіх груп підвищувалась за весь період досліду. Однак, у телят контрольної групи целюлозолітична активність мікроорганізмів, в кінці періоду стабілізації виявилась в 1,26-1,08 рази менше, ніж даний показник у телят дослідних груп ($p < 0,05$). Активність целобіогідролази у вмістимому рубця телят дослідних груп в кінці 5 місяця життєдіяльності була в 1,50-1,63 рази більше, ніж у телят контрольної групи ($p < 0,01$). Високий рівень життєдіяльності мікроорганізмів рубця вплинула на синтез ЛЖК. Їх вміст у рубці телят першої групи становила $7,60 \pm 0,50$ ммоль/100мл, що в 1,32-1,47 рази ($p < 0,01$), менше, ніж у телят дослідних груп.

Про активацію обмінних процесів в організмі телят дослідних груп свідчить більш низький вміст сечовини у крові (табл. 2).

Вміст даного метаболіту білкового обміну у крові телят дослідних груп був у 1,16-1,31 рази ($p < 0,05$) менше показника телят контрольної групи. Вміст креатинину та глюкози був менше в крові телят дослідних груп відповідно в 1,43-1,60 рази ($p < 0,01$) та в 1,12-1,24 рази ($p < 0,05$). Фосфоліпідів виявлено в крові телят дослідних груп в 3,36-3,39 рази більше ($p < 0,001$).

Обговорення. Науковці не визначають періоди домінування та стабілізації росту та розвитку органів системи травлення у жуйних тварин. Однак, результати досліджень свідчать, що врахування цього фактору сприяє активації процесів формування органів системи травлення. Раннє включення в раціон телят грубих кормів, особливо від періоду домінування росту та розвитку органів травлення до кінця періоду стабілізації, позитивно впливає на формування рубцевого травлення. Виявлено підвищення кількості целюлозолітичних мікроорганізмів у вмістимому рубця телят контрольної групи за період досліду підвищилось в 3,61 рази ($p < 0,001$), а у телят II та III групи в 5,22-5,20 рази ($p < 0,001$). Їх кількість у вмістимому рубця телят дослідних груп було в кінці періоду стабілізації в 1,24-1,30 рази більше, ніж у телят контрольної групи ($p < 0,05$). Анаеробів у вмістимому рубця телят

дослідних було більше в 1,25-1,69 рази більше даного показника телят контрольної групи ($p < 0,05$). Дослідники вказують, що під час становлення функції рубцевого травлення у телят-молочників активність глутамінсинтетази в рубцевій рідині підвищується від 10 доби до трьохмісячного віку в 5,52-5,88 рази ($p > 0,001$). Це доводить те, що з віком підвищується роль ферментів мікроорганізмів симбіонтів, які поступово заселяють порожнину рубця та розщеплюють поживні речовини корму до кінцевих продуктів, в тому числі протеїн та небілкові азотисті речовини до аміаку в процесах асиміляції якого приймає участь глутамінсинтетаза. Особливо це стосується білкового обміну, про активацію якого свідчить зниження вмісту сечовини у крові телят дослідних груп. Отже, врахування періодів домінування та стабілізації росту та розвитку органів травлення з раннім введенням рослинних кормів у раціон тварин дозволяє активізувати формування процесів рубцевого травлення.

Перспектива досліджень. Формування процесів рубцевого травлення у телят з врахуванням періодів росту та розвитку органів даної системи дозволяє оптимізувати введення в раціон телят молочних кормів, знижує використання молочних продуктів, підвищує ефективність засвоєння грубих кормів та виробництво продукції.

Висновки. Найбільш високий рівень активації процесів рубцевого травлення виявлено у телят, які отримували за період від домінування росту та розвитку органів системи травлення до кінця періоду стабілізації рослинні корми с прирученням телят до грубих кормів з періоду імунодефіциту. Кількість целюлозолітичних мікроорганізмів у вмістимому рубця телят дослідних груп було в кінці періоду стабілізації в 1,24-1,30 рази, анаеробів в 1,25-1,69 рази більше даного показника телят контрольної групи ($p < 0,05$). У телят контрольної групи целюлозолітична активність мікроорганізмів, в кінці періоду стабілізації виявилась в 1,26-1,08 рази менше, а целобіогідролази була в 1,50-1,63 рази більше, ніж у телят контрольної групи ($p < 0,01$). Високий рівень життєдіяльності мікроорганізмів рубця вплинула на синтез ЛЖК, вміст яких був в 1,32-1,47 рази ($p < 0,01$) більше, ніж у телят дослідних груп.

Таблиця 2

Вміст метаболітів обміну в крові в період постнатального розвитку телят від періоду домінування до періоду стабілізації (M±m, n=5)

Показники	Вік тварин		
	95 доба	125 доба	150 доба
Сечовина, ммоль/л			
I	3,68±0,16	3,95±0,26	4,02±0,22
II	3,06±0,28	3,42±0,38	3,56±0,18*
III	3,04±0,32	3,12±0,16	3,12±0,16
Глюкоза, ммоль/л			
I	3,86 ±0,19	4,01±0,23	3,88±0,22
II	3,69 ±0,16	3,35±0,21	3,47±0,27*
III	3,46±0,18	3,24±0,16	3,13±0,17*
Фосфоліпід, ммоль/л			
I	2,21±0,13	1,94±0,22	0,91±0,13
II	2,48±0,14	2,64±0,16	3,05±0,41***
III	2,69±0,06	2,88±0,32	3,08±0,36***

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ у порівнянні з контрольною групою

Бібліографічні посилання:

1. Broderick, G.A., Huhtanen, P., Ahvenjärvi, S., Reynal, S. M. & Shingfield, K. J. (2010). Quantifying ruminal nitrogen metabolism using the omasal sampling technique in cattle – a meta-analysis. *J Dairy Sci.*, 93, 3216–3230. doi: 10.3168/jds.2009-2989.
2. Holtshausen, L., Cruywagen, C. (2017) The effect of dietary rumen degradable protein content on veal calf performance. *South African Journal of Animal Science*, vol. 30. № 3. P. 204–211.
3. Kambur, M.D., Zamazii, A.A. (2020). Vykorystannia zaminnykh tsilnoho moloka v korektsii protsesiv rubtsevoho travlennia u teliat. [The use of whole milk substitutes in the correction of cicatricial digestion processes in calves]. *Naukovi horizonty. Scientific Horizons.*- №08 (93)-S. 158-163.-doi: 10.33249/2663-2144-93-8 (in Ukrainian).
4. Kambur, M. D., Zamazii, A.A., Kolechko, A.V. (2017). Dynamika vmistu amiaku v rubtsi teliat. [Dynamics of ammonia content in the rumen of calves]. *Poltava, Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarynoi akademii.* – № 3. – S. 59-62 (in Ukrainian).
5. Kambur, M.D. (2017) Formuvannia rubtsevoho travlennia u teliat. [Formation of cicatricial digestion in calves]. *Visnyk Sums'koho natsionalnoho ahrarynoho universytetu. Seriya: Veterynarna medytsyna. Vyp. 1.* – S. 17-22 (in Ukrainian).
6. Khampa, S., Wanapat, M., Wachirapakorn, C., Nontaso, N. & Wattiaux, M. (2006). Effects of urea level and sodium DL-malate in concentrate containing high cassava chip on ruminal fermentation efficiency, microbial protein synthesis in lactating dairy cows raised under tropical condition. *Asian Austral J Anim Sci.*, 19, 837–844. doi: 10.5713/ajas.2006.837.
7. Kolechko, A.V. (2017). The dynamics of the composition of the simplest microorganisms in the rumen of calves. *Visnyk Sums'koho natsionalnoho ahrarynoho universytetu. Seriya : Veterynarna medytsyna. Vyp. 11.* – S. 36- 40 (in Ukrainian).
8. Kolechko, A.V. (2016). Osoblyvosti travlennia u zhuinykh. Ohliadova stattia. [Peculiarities of digestion in ruminants. Review article]. *Visnyk Sums'koho natsionalnoho ahrarynoho universytetu. Seriya: Veterynarna medytsyna. –Vyp. 11.* – S. 36-40 (in Ukrainian).
9. Kolechko, A.V. (2019). Korektsiia rubtsevoho travlennia u teliat. [Correction of cicatricial digestion in calves]. *Naukovi horizonty. Naukovyi zhurnal.* – Vyp.6 (79). – S.65 (in Ukrainian).
10. Lesmeister, K. E., Heinrichs, A. J. (2004). Effects of corn processing on growth characteristics, rumen development, and rumen parameters in neonatal dairy calves. *J. Dairy Sci.*- Vol. 87. P. 3439–3450.
11. Palmquist, D. L. & Jenkins, T. C. A. (2017). 100- Year Review: Fat feed in gof dairy cows. *J Dairy Sci.*, 100 (12), 10061–10077. doi:10.3168/jds.2017- 12924.
12. Tkach, I. M. (2008). Vplyv spivvidnoshennia strukturnykh i nestruturnykh vuhlevodiv v ratsioni koriv na pokaznyky azotnoho obminu i utvorennia LZHK u rubtsi. [The effect of the ratio of structural and non-structural carbohydrates in the diet of cows on indicators of nitrogen metabolism and the formation of LFA in the rumen]. *NTB Instytutu biolohii tvaryn i DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok. Vyp. 9, № 1,2.- S. 133–137 (in Ukrainian).*
13. Vudmaska, I.V. (2007). Vplyv spivvidnoshennia nestruturnykh vuhlevodiv na obmin letkykh zhyrnykh kyslot i azotnykh spoluk u vmisti rubtsia koriv v umovakh in vitro. [The effect of the ratio of non-structural carbohydrates on the exchange of volatile fatty acids and nitrogenous compounds in the rumen content of cows in conditions in vitro]. *Ahrarnyi visnyk Prychornomia. Vyp. 38. -S. 34-41 (in Ukrainian).*
14. Vudmaska, I.V. (2007). Vplyv pidvyshchenoho rivnia nestruturnykh vuhlevodiv u ratsioni koriv na pokaznyky vuhlevodno-bilkovoho obminu u vmisti rubtsia. [The effect of an increased level of non-structural carbohydrates in the diet of cows on indicators of carbohydrate-protein metabolism in the content of the rumen]. *Ahrarni visti. -2.* – S. 27– 29 (in Ukrainian).
15. Wanapat, M. & Rowlinson, P. (2007). Nutrition and feeding of swamp buffalo: feed resources and rumen approach. *Italian J Anim Sci.*, 6 (Suppl. 1), 67– 73. doi: 10.4081/ijas.2007. s 2.67.
16. Wanapat, M., Foiklang, S., Rowlinson, P. & Pilajun, R. (2012). Effect of carbohydrate sources and cotton seed meal in the concentrate: II. Feed intake, nutrient digestibility, rumen fermentation and microbial protein synthesis in beef cattle. *Trop Anim Health Prod*, 44 (35–42). doi: 10.1007/s11250-011- 0014-z.
17. Wilkinson, J. M. (2011). Re-defining efficiency of feed use by livestock. *Animal*, 5, 1014–1022. doi: 10.1017/S175173111100005X.
18. Wora-Anu, S., Wanapat, M., Wachirapakorn, C. & Nontaso, N. (2007). Effect of rough hage sources on cellulolytic bacteria and rumen ecology of beef cattle. *Asian-Austral J Anim Sci.* 20, 1705–1712. doi : 10.5713/ajas.2007.1705.

Demydko O. S., Postgraduate, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Metabolic processes in the rumen of calves when fed vegetable feed

Early inclusion of roughage in the diet of calves, especially from the period of dominance of growth and development of digestive organs to the end of the stabilization period, has a positive effect on the formation of cicatricial digestion. The given data were obtained as a result of research on the processes of ruminal digestion in calves that received different levels of dairy and roughage from the period of dominance to the end of the period of stabilization of growth and development of the digestive organs. It was established that cellulolytic microorganisms in the rumen of calves of the control group increased by 3.61 times ($p < 0.001$) during the experiment, and by 5.22-5.20 times ($p < 0.001$) in calves of the II and III groups. At the end of the stabilization period, their number in the rumen of the calves of the experimental groups was 1.24-1.30 times greater than that of the calves of the control group ($p < 0.05$). Anaerobes in the rumen capacity of experimental calves were 1.25-1.69 times more than this indicator of calves of the control group ($p < 0.05$). The activity of cellulolytic microorganisms in the rumen contents of calves of all groups increased over the entire period of the experiment. In calves of the control group, the cellulolytic activity of microorganisms at the end of the stabilization period was 1.26-1.08 times less than this indicator in the calves of the experimental groups ($p < 0.05$). The activity of cellobiohydrolase in the rumen of calves of the experimental groups at the end of the 5th month of life was 1.50-1.63 times higher than that of the calves of the control group ($p < 0.01$).

High activity of vital activity of rumen microorganisms is indicated by the content of LFA. Their content in the rumen of calves of the first group is 1.32-1.47 times ($p<0.01$), less than in the calves of the experimental groups. The intensification of the processes of scar digestion had a positive effect on the metabolic processes in the body of calves. The content of urea, a metabolite of protein metabolism, in the blood of the calves of the experimental groups was 1.16-1.31 times ($p<0.05$) less than that of the calves of the control group. The content of creatinine and glucose was less in the blood of the calves of the experimental groups by 1.43-1.60 times ($p<0.01$) and 1.12-1.24 times ($p<0.05$), respectively. Phospholipids were detected in the blood of the calves of the experimental groups 3.36-3.39 times more ($p<0.001$). Therefore, metabolic processes in the rumen of calves when fed vegetable feed are more active, allowing to reduce the use of dairy feed.

Key words: period, microorganisms, protozoa , calves, processes.

ЕФЕКТИВНІСТЬ НАСТОЯНКИ ЧЕМЕРИЦІ ПРОТИ ЕКТОПАРАЗИТІВ У ТВАРИН

Довгій Юрій Юрійович

доктор ветеринарних наук, професор
 Поліський національний університет, м. Житомир, Україна
 ORCID: 0000-0002-9927-0646
 yuriydovgij.vet@gmail.com

Березовський Андрій Володимирович

доктор ветеринарних наук, професор
 Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
 ORCID: 0000-0002-5825-9504
 bav13@meta.ua

Прус Павло Миколайович

старший лаборант
 Поліський національний університет, м. Житомир, Україна
 ORCID: 0000-0001-7905-1158

Згозінська Оксана Анатоліївна

кандидат ветеринарних наук, доцент
 Поліський національний університет, м. Житомир, Україна
 ORCID: 0000-0003-4622-6307
 ksenya_sss@ukr.net

Бездітко Людмила Володимирівна

кандидат ветеринарних наук
 Поліський національний університет, м. Житомир, Україна
 ORCID: 0000-0003-4038-7759
 bezditkolv@ukr.net

Надійний захист тварин від паразитичних комах є запорукою їх здоров'я. Укуси кровосисних комах, вошей, кліщів, бліх викликають занепокоєння, роздратування, запальну й алергічну реакцію, токсикоз, виснаження. На сьогоднішній день на ринку є значна гамма сучасних високоякісних ветеринарних препаратів, що володіють інсектицидними та акарицидними властивостями. Ці засоби характеризуються різними спектрами дії, протективним ефектом, токсичністю для теплокровних. Іноді використання деяких інсектицидів обмежується їх шкідливим впливом на тварин та стан зовнішнього середовища. Тому свою роботу ми присвятили вивченню терапевтичної ефективності препарату на рослинній основі як альтернативному методу боротьби з ектопаразитами. Метою роботи було вивчити ефект від використання настоянки чемериці («Бровафарма», Україна), ДР – протозератрин) проти ектопаразитів у різних видів тварин (ВРХ, ДРХ, собаки). Настоянку розводили нехлорованою водою у рівнозначному співвідношенні (1:1) та наносили на шерстний покрив тварин. Повторну обробку препаратом проводили через 8-10 діб. У ВРХ під час досліджень виявлено збудник *Haematopinus eurysternus* (II=11,7±5,4 екз.), у овець – *Linognathus ovillus* (II=5,4±0,6 екз.), *L. pedalis* (II=3,5±0,4 екз.); у кіз – *L. caprae* (II=2,3±0,1 екз.). Основним видом бліх, який зустрівся у дослідних собак, був *Ctenocephalides felis* (II=17,1±2,07 екз.), у меншій мірі – *C. canis* (II=1,8±0,4 екз.). У деяких собак, породи німецька вівчарка виявили також бліх *Spilopsyllus cuniculi* (II=6,0±0,7 екз.). Через 2 години після обробки шерстного покриву тварин живих паразитів не виявили (EE = 100%). Проведено гематологічні дослідження клінічно здорових та уражених *C. felis* собак. Морфологічні дослідження крові уражених собак вказують на лейкоцитоз різного ступеня (до 13,25±0,33 Г/л), у лейкоформулі виражені еозинофілія (до 15,3±0,52 %), лімфоцитопенія (до 9,27±0,36 %), збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів (до 2,6±0,20 %). У крові інвазованих собак зменшується кількість еритроцитів (на 10,4 %) та вміст гемоглобіну (на 16,45 %).

Ключові слова: настоянка чемериці, ектопаразити, інтенсивність інвазії, ктеноцефалідоз, кров, шерстний покрив.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.6>

Вступ. В умовах сучасного ефективного розвитку галузей тваринництва суттєву роль відіграє боротьба з ектопаразитами тварин. Ектопаразити, такі як блохи, воші, м'ясні мухи та кліщі, завдають клопоту і людям, і тваринам (Hayes

et al., 2015; Kruchynenko, 2020). Подібні паразити значною мірою впливають на продуктивність свійського тваринництва, оскільки зменшують приріст маси, погіршують якість шкіри, хутра, шерсті і м'яса, а в деяких випадках призво-

дять до загибелі тварин (Adler, 2019; Clark et al., 2018; Proskurina & Nahorna, 2019). Ектопаразити також призводять до захворювань і погіршують самопочуття домашніх тварин. Оскільки ектопаразити завдають шкідливого впливу здоров'ю тварин, це має негативний відбиток на їх робочих якостях (Artemenko et al., 2020; Shevchenko, 2019).

Наявність в природних умовах зоні Полісся та Лісостепу України великої кількості збудників ектопаразитозів вимагає обов'язкового планування протипаразитарних заходів (Belykh, 2020; Mashkey et al., 2017; Shevchenko, 2013). Доведено, що використання одних й тих же хіміотерапевтичних засобів, безперечно, спричиняє селекцію стійких до них збудників інвазійних хвороб (Coles & Dryden, 2014). Тому, для успішної боротьби з паразитами, які завдають істотних збитків здоров'ю тварин, необхідно мати шанс ротатції препаратів, корекції їх доз тощо (Periyaveeturaman et al., 2015; Pirali-Kheirabadi & Razzaghi-Abyaneh, 2007). Обмеження на використання деяких інсектицидів за рахунок їх впливу на здоров'я людини і стан зовнішнього середовища все частіше ведуть до розробки альтернативних підходів боротьби з ектопаразитами, серед яких особливу увагу приділяють препаратам на рослинній основі (Ellse L., & Wall R. 2014; Alavanja & Bonner, 2012; Allan et al., 2003; Chouhan et al., 2022; Davidović et al., 2012; Macchioni et al., 2004; Mayera et al., 2014). Одним із таких засобів є настоянка чемериці, яка за зовнішнього використання володіє ектоцидною дією відносно імаго та личинок збудників шкірних ентомозів (волосоїдів, вошей, бліх, пухоїдів) (Davidović et al., 2010; Maior & Dobrota, 2013; Nueleanu, 2008).

Мета: Вивчення терапевтичної ефективності настоянки чемериці проти ектопаразитів у різних видів тварин.

Матеріали і методи досліджень. Наукові дослідження проводилися на базі навчально-наукової ферми Поліського національного університету та приватній вівцефермі с. Скоморохи Житомирського району.

Матеріалом для досліджень слугували велика рогата худоба собаки, вівці, кози. Для експерименту було сформовано по дві дослідні групи корів, овець, кіз та собак в кількості 7 голів кожна. Корови були чорно-рябої породи, віком від 3 до 5 років, маса тіла 450–500 кг. Вівці були віком 3–4 роки, романівської породи маси тіла 30–40 кг. Кози, полтавської породи, були віком 2–3 роки, масою тіла 30–40 кг. Собаки були різних порід (німецька вівчарка, такси, алабай) віком від 2 до 6 років.

Тварин обстежували шляхом огляду, пальпації (промацуванням) шкіри тварин у місцях локалізації шкірних уражень на всій поверхні тіла. У ході експерименту провели гематологічні дослідження уражених (дослідна група) та клінічно здорових собак (контрольна група).

Для боротьби з ектопаразитами використовували настоянку чемериці («Бровафарма», Україна), ДР – прототвертрин). Це розчин світло-коричневого кольору зі специфічним запахом, який перед проведенням досліджень розводили нехлорованою водою у рівнозначному співвідношенні (1:1). Цим розчином добре змочували шерстний покрив тварин у місцях скупчення збудників ектопаразитів. Через 15–20 хв. оброблену ділянку ретельно вичісували імили водою та милом. Для виявлення вошей тварин поміщали на 15 хвилин під електролампу. Комах, що виповзали на поверхню,

досліджували морфологічно для ідентифікації виду. Для визначення кількості бліх тварин вичісували та ідентифікували комах. Для виявлення блошиної інвазії за умов відсутності дорослих комах проводили паперовий тест. Для цього вичесану шерсть поміщали на вологий фільтрувальний папір і виявили сліди блошиних фекалій, що містили кров. Ідентифікацію блох проводили шляхом визначення кількості та розміщення ктенидій на передньому і задньому краях тіла комах. Підрахунок вошей і бліх у різних видів тварин проводили на площі 10 см² шкіри. Повторну обробку настоянкою чемериці проводили через 8–10 дб.

Результати. При огляді тварин перш за все звертали увагу на стан шерстного покриву тварин. Під час клінічного огляду інвазовані тварини проявляли неспокій, наявний постійний свербіж, а при сильному ураженні – виснаження. Виявляли невеликі папули, розсували шерсть та оглядали шкіру на наявність на ній комах-паразитів. Також у тварин відмічали вологі дерматити на уражених ділянках тіла, випадіння шерсті. Хронічна форма виражалася у розвитку алопецій, гіперпігментацій шкіри. Ураження локалізувалися головним чином в ділянці попереково-крижового відділу, спини, кардіо-медіальної частини стегон, на череві.

У корів під час досліджень нами було виявлено збудник *Haematopinus eurysternus*, що відносяться до родини *Haematopinidae* (табл. 1).

Таблиця 1

Інвазованість корів вошами у перерахунку на 10 см² шкіри

№ тварини	<i>Haematopinus eurysternus</i> родини <i>Haematopinidae</i>
1	12
2	4
3	16
4	18
5	14
6	10
7	8
Інтенсивність інвазії	11,7 ± 5,4

У овець і кіз під час досліджень нами було виявлено такі види збудників: вівці – *Linognathus ovillus*, *L. pedalis*; кози – *L. caprae* (табл. 2).

Із таблиці 2 видно, що у овець найвищу інтенсивність інвазії за ураження овець збудником *Linognathus ovillus* у порівнянні з *L. pedalis*. Кози були менш уражені, судячи з інтенсивності інвазії, хоча вони знаходилися в одній кошарі. Після обробки овець і кіз розчином настоянки чемериці, через 2 години ЕЕ – склала – 100%.

Основним видом бліх, який зустрічався у дослідних собак, був *Stenocephalides felis*, дещо у меншій кількості виявили вид *C. canis*. У деяких собак, породи німецька вівчарка виявили також бліх *Spilopsyllus cuniculi*. Ідентифікацію бліх проводили шляхом визначення кількості та розміщення ктенидій на передньому та задньому краях голови комах. Результати визначеності інтенсивності інвазії наведені (табл.3).

Інвазованість овець і кіз ектопаразитами у перерахунку на 10 см² шкіри

№ тварини	вівці		кози
	<i>Linognathus ovillus</i>	<i>Linognathus pedalis</i>	<i>Linognathus caprae</i>
1	4	2	8
2	6	4	6
3	8	3	12
4	2	2	14
5	10	6	3
6	3	4	4
7	5	4	4
II	5,4±0,6	3,5±0,4	2,3±0,1

Таблиця 3

Інвазованість собак блохами різних видів у перерахунку на 10 см² шкіри

№	<i>Ctenocephalides felis</i>	<i>Ctenocephalides canis</i>	<i>Spilopsyllus cuniculi</i>
1	20	1	2
2	26	3	-
3	14	1	10
4	32	-	12
5	8	3	8
6	12	4	4
7	8	1	6
II	17,1±2,07	1,8±0,4	6,0±0,7

Як, видно із таблиці 3, основним видом бліх – паразитів собак був *Ctenocephalides felis* (котяча блоха), а інтенсивність інвазії *Ctenocephalides canis* була найменшою. Через 2 години після обробки живих паразитів не виявили, ЕЕ – склала 100 %.

На другу добу після обробки свербіж у дослідних тварин не проявлявся. Після нанесення розчину настоянки чемериці у розведенні 1:1 з водою, у тварин не відмічали жодних алергічних проявів та ускладнень.

За даними таблиці 4 морфологічні показники крові собак за ктеноцефалідозу можна характеризувати таким чином. Вміст гемоглобіну у крові хворих собак нижчий на 18 %, порівняно з клінічно здоровими тваринами. Кількість еритроцитів у крові хворих тварин нижча на 10,2 %, порівняно з клінічно здоровими собаками. Колірний показник відповідно був нижчий в собак дослідної групи (на 6,7 %). Такі зміни показників крові свідчать про розвиток вираженої анемії у собак, уражених блохами.

Відомо, що здатність еритроцитів переносити кисень залежить від вмісту в них гемоглобіну. Зниження як кількості еритроцитів, так і вмісту гемоглобіну в них призводить до порушення окислювальних процесів в організмі і розвитку гіпоксії. Кількість лейкоцитів у хворих тварин достовірно вища на 20 %, порівняно з клінічно здоровими.

У собак, уражених блохами, виявляли зміни в лейкоформулі крові. Кількість сегментоядерних нейтрофілів у хворих тварин достовірно нижча на 5%, порівняно з клінічно здоровими. Кількість паличкоядерних нейтрофілів у хворих собак була вищою у 2,8 разів. Кількість еозино-

філів у хворих собак перевищувала аналогічний показник у здорових тварин майже у 4 рази та відповідала 15,33 %. У хворих собак, порівняно з клінічно здоровими, кількість лімфоцитів вдвічі нижча. Достовірну різницю також реєстрували між кількістю моноцитів у крові собак дослідної та контрольної груп. Достовірно вищою у хворих собак, відносно клінічно здорових, була швидкість осідання еритроцитів. Різниця склала 11,2 мм/год.

Виявлений лейкоцитоз у собак, уражених ектопаразитами, вказує на наявність запальних процесів у шкірі. Достовірно зниження у хворих собак відсотку сегментоядерних нейтрофілів і значне підвищення паличкоядерних нейтрофілів вказує на активний фагоцитоз в місцях запалення.

Достовірно виражена еозинофілія у хворих тварин є ознакою активного протипаразитарного захисту організму і участі еозинофілів у знешкодженні токсинів й зменшенні запальних реакцій.

У хворих собак, порівняно з клінічно здоровими тваринами, достовірно зниження відсотку лімфоцитів вказує на активний імунологічний захист організму, в основі якого лежить здатність лімфоцитів реагувати на чужорідні антигени.

Незначне зростання кількості моноцитів в крові хворих собак вказує на активізацію імунологічного захисту організму. Моноцити циркулюють в кровотоці 1–1,5 доби, потім поселяються в тканини і диференціюються в макрофаги. В тканинах макрофаги, взаємодіючи з лімфоцитами, відіграють ключову роль в розпізнаванні антигенів і у взаємодії з ними імунокомпетентних клітин.

Гематологічні показники собак при ктеноцефалідозі, $M \pm m$

Показники	Групи тварин	
	дослідна n=7	контрольна n=7
Гемоглобін, г/л	127,9±1,43**	153,1±3,69
Еритроцити, Т/л	5,54±0,42	6,18±0,26
Колірний показник	0,69±0,02	0,74±0,05
Лейкоцити, Г/л	13,25±0,33***	10,75±0,26
Лейкоформула, %		
базофіли	0	0
еозинофіли	15,33±0,52***	4,0±0,52
юні нейтрофіли	0	0
паличкоядерні нейтрофіли	2,6±0,20***	0,9±0,24
сегментоядерні нейтрофіли	62,2±0,95**	67,2±1,11
лімфоцити	9,27±0,36***	20,4±1,41
моноцити	10,53±1,06**	7,1±0,91
ШОЕ, мм/год	16,0±0,76***	4,8±0,44

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – порівняно зі здоровими тваринами.

Обговорення. Аналіз матеріалів наукових досліджень, що стосуються захворювань, викликаних ектопаразитами (ктеноцефалідозу, ліногнатозу, сифункулятозу) показав, що блохи є розповсюдженими комахами, які паразитують на тілі свійських і м'ясоїдних тварин як на території України, так і за її межами (Ahn et al., 2018; Gálvez et al., 2017; Jamshidi et al., 2012; Maleki-Ravasan et al., 2017; Seyoum et al., 2015; Xhaxhiu, 2009). Боротьба з ектопаразитами передбачає використання різноманітних інсектицидних препаратів (Hayes et al., 2015; Shevchenko, 2013). Наші дослідження направлені на вивчення терапевтичної ефективності препарату на рослинній основі як альтернативному методу лікування уражених тварин. З цієї метою було використано настоянку чемериці («Бровафарма», Україна, ДР – прототипу). Цим розчином добре змочували шерстний покрив тварин у місцях скупчення збудників ектопаразитів, попередньо розвівши його нехлорованою водою у рівнозначному співвідношенні (1:1). Через 2 години після обробки шерстного покриву тварин живих паразитів не виявили (ЕЕ = 100%). Гематологічні дослідження собак, уражених *C. felis* свідчили про виражений лейкоцитоз (до

13,25±0,33 Г/л), еозинофілію (до 15,33±0,52 %), лімфоцитопенію (до 9,27±0,36 %), зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів (до 2,6±0,20 %). У крові інвазованих собак зменшується кількість еритроцитів (на 10,4 %) та вміст гемоглобіну (на 16,45 %).

Висновки. Ектопаразитози є широко розповсюдженими хворобами тварин різних видів. У ВРХ ідентифікували збудник *Haematopinus eurysternus* (II=11,7±5,4 екз.), у овець – *Linognathus ovillus* (II=5,4±0,6 екз.), *L. pedalis* (II=3,5±0,4 екз.); у кіз – *L. caprae* (II=2,3±0,1 екз.). З ектопаразитів у собак наявні *Ctenocephalides felis* (II=17,1±2,07 екз.), рідше – *C. canis* (II=1,8±0,4 екз.) та *Spilopsyllus cuniculi* (II=6,0±0,7 екз.). Морфологічні дослідження крові уражених собак вказують на лейкоцитоз різного ступеня (до 13,25±0,33 Г/л), у лейкоформулі виражені еозинофілія (до 15,33±0,52 %), лімфоцитопенія (до 9,27±0,36 %), збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів (до 2,6±0,20 %). Обробка шерстного покриву тварин настоянкою чемериці в розведенні 1:1, та повторна обробка через 8-10 днів проявляють високу терапевтичну ефективність (ЕЕ=100 %) за уражень тварин паразитичними комахами.

Бібліографічні посилання:

- Adler, P. H. (2019). World Blackflies (Diptera: Simuliidae): A Comprehensive Revision of the Taxonomic and Geographical Inventory. Clemson: Clemson University Publishing, 139.
- Ahn, K. S., Huh, S. E., Seol, S. W., Kim, H. J., Suh, K. H., & Shin, S. (2018). *Ctenocephalides canis* is the dominant flea species of dogs in the Republic of Korea. *Parasites & Vectors*, 11(1), 196. DOI: 10.1186/s13071-018-2769-9.
- Alavanja, M. C., & Bonner, M. R. (2012). Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15(4), 238–263. DOI:10.1080/10937404.2012.632358.
- Allan, B. F., Keesing, F., & Ostfeld, R. S. (2003). Effect of forest fragmentation on Lyme disease risk. *Conservation Biology*, 17(1), 267–272. DOI:10.1046/j.1523-1739.2003.01260.x.
- Artemenko, L. P., Goncharenko, V. P., Bukalova, N. V., Bahur, T. I., Antipov, A. A., Ljasota, V. P., Lytvynenko, O. P., & Bilan, A. S. (2020). Ektoparazytozy domashnykh i produktyvnykh tvaryn ta zasoby zakhystu [Ectoparasitoses of domestic and productive animals and ways to defend]. *Scientific Bulletin of Veterinary Medicine*, 2, 65–76. DOI: 10.33245/2310-4902-2020-160-2-65-76 (in Ukrainian)
- Belykh, I. P. (2020). Treatment and prevention of arachnoses, entomoses and nematodoses in small breeds dogs and cats with a drug based on moxidectin. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 548, 042034.
- Chouhan, A. S., Choudhary, K., & Prakash, P. (2022). A Research on Herbal Treatment against Ectoparasites in Cattle. *Journal of Animal Research & Veterinary Science*, 6(2), 0.39. DOI:10.24966/ARVS-3751/100039

8. Clark, N. J., Seddon, J. M., Šlapeta, J., & Wells, K. (2018). Parasite spread at the domestic animal – wildlife interface: anthropogenic habitat use, phylogeny and body mass drive risk of cat and dog flea (*Ctenocephalides* spp.) infestation in wild mammals. *Parasites & Vectors*, 11(1), 8. DOI: 10.1186/s13071-017-2564-z.
9. Coles, T. B., & Dryden, M. W. (2014). Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. *Parasites & Vectors*, 7(1), 8. DOI: 10.1186/1756-3305-7-8
10. Davidović, V., Joksimović Todorović, M., Stojanović, B., & Relić, R. (2012). Plant usage in protecting the farm animal health. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 28(1), 87–98. DOI: 10.2298/BAH1201087D
11. Davidović, V., Lazarević, M., Joksimović Todorović, M., Maksimović, Z., & Jovanović, M. (2010). The effect of the extract of rhizome and root of hellebore (*Helleborus odoratus* W. et K.) on parameters of white blood count and degree of phagocytosis in Wistar rats. *Acta Veterinaria*, 60(5–6), 605–618. DOI : 10.2298/AVB1006605D
12. Ellse, L., & Wall, R. (2014). The use of essential oils in veterinary ectoparasite control: a review. *Medical and Veterinary Entomology*, 28(3), 233–243. DOI:10.1111/mve.12033
13. Gálvez, R., Musella, V., Descalzo, M. A., Montoya, A., Checa, R., Marino, V., Martín, O., Cringoli, G., Rinaldi, L., & Miró, G. (2017). Modelling the current distribution and predicted spread of the flea species *Ctenocephalides felis* infesting outdoor dogs in Spain. *Parasites & Vectors*, 10(1), 428. DOI: 10.1186/s13071-017-2357-4.
14. Hayes, B., Schnitzler, B., Wiseman S., & Snyder D. E. (2015). *Veterinary Parasitology*, 207, 99–106.
15. Jamshidi, S., Maazi, N., Ranjbar-Bahadori, S., Rezaei, M., Morakabsaz, P., & Hosseininejad, M. (2012). A survey of ectoparasite infestation in dogs in Tehran, Iran. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 21(3), 326–329. DOI: 10.1590/s1984-29612012000300030
16. Kruchynenko, O. V. (2020). Ektoparazyty sobak i kotiv (poshyrennia ta likuvannia) [Ectoparasites of dogs and cats (spreading and treatment)]. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, 3, 241–250. DOI: 10.31210/visnyk2020.03.28 (in Ukrainian)
17. Macchioni, F., Perrucci, S., Cecchi, F., Cioni, P. L., Morelli, I., & Pampiglione, S. (2004). Acaricidal activity of aqueous extracts of chamomile flowers, *Matricaria chamomilla*, against the mite *Psoroptes caniculi*. *Medical and Veterinary Entomology*, 18(2), 205–207. DOI: 10.1111/j.0269-283X.2004.00488.x.
18. Maior, M. C., & Dobrota, C. (2013). Natural compounds with important medical potential found in *Helleborus* sp. *Central European Journal of Biology*, 8, 272–285. DOI: 10.2478/s11535-013-0129-x
19. Maleki-Ravasan, N., Solhjoui-Fard, S., Beaucaurnu, J. C., Laudisoit, A., & Mostafavi, E. (2017). The Fleas (Siphonaptera) in Iran: Diversity, Host Range, and Medical Importance. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(1), e0005260. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005260.
20. Mashkey, A. M., Yevtushenko, A. V., Dotsenko, K. A., & Sumakova, N. V. (2017). Intehrovana systema zakhystu zhuynykh tvarynh vid ektoparazytiv [Integrated security ruminant animals from ectoparasites]. *Veterinary Medicine*, 103, 396–399. (in Ukrainian)
21. Mayera, M., Vogl, C. R., Amorena, M., Hamburger, M., & Walkenhorst, M. (2014). Treatment of Organic Livestock with Medicinal Plants: A Systematic Review of European Ethnoveterinary Research. *Forsch Komplementmed*, 21, 375–386. DOI: 10.1159/000370216
22. Nueleanu, V-I. (2008). The effect of the unspecific therapy with hellebore (*Helleborus purpurascens*) on young sheep. *Proceedings 43rd Croatian and 3rd International Symposium on Agriculture Opatija Croatia*; 791:794.
23. Periyaveeturaman, C., Selvaraju, D., Kinhekar, A. S., Singh, P. K., & Ravikumar, R. (2015) Efficacy of herbal composition against ectoparasite infestation in dogs. *Advances in Applied Science Research*, 6, 242–245.
24. Piralí-Kheirabadi, K., & Razzaghi-Abyaneh, M. (2007). Biological activities of chamomile (*Matricaria chamomile*) flowers' extract against the survival and egg laying of the cattle fever tick (*Acaris Ixodidae*). *Journal of Zhejiang University Science B*, 8(9), 693–696. DOI: 10.1631/jzus.2007.B0693
25. Proskurina, I. V., & Nahorna, L. V. (2019). Biolohe-ekolohichna kharakterystyka zbudnykiv entomoziv velykoi rohatoi khudoby [Biological and ecological characteristics by agents of entomozes a cattle]. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 20(1), 139–144. (in Ukrainian)
26. Seyoum, Z., Tadesse, T., & Addisu, A. (2015). Ectoparasites Prevalence in Small Ruminants in and around Sekela, Amhara Regional State, Northwest Ethiopia. *Journal of Veterinary Medicine*, 2015. DOI: 10.1155/2015/216085
27. Shevchenko, A. M. (2013). Parazytozy velykoi rohatoi khudoby stiirovoho periodu ta suchasnyi stan rynku insektoakarytsydneykh preparativ Ukrainy [Parasitosis cattle stall period and the current state of the market insecto-acaricidal preparations in Ukraine]. *Veterinary Medicine of Ukraine*, 4(206), 15–18. (in Ukrainian)
28. Shevchenko, A. M. (2019). Shchodo kontroliu napadu zoofilnykh mukh na koriv v umovakh tvarynnytskykh prymishchen [Control of zoophilic flies' attacking dairy cows in livestock premises]. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, 2, 232–237. DOI: 10.31210/visnyk2019.02.31 (in Ukrainian)
29. Xhaxhiu, D., Kusi, I., Rapti, D., Visser, M., Knaus, M., Lindner, T., & Rehbein, S. (2009). Ectoparasites of dogs and cats in Albania. *Parasitology Research*, 105(6), 1577–1587. DOI: 10.1007/s00436-009-1591-x.

Dovhii Yu. Yu., Dr. Vet. Sciences, Professor, Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine
Berezovskyi A. V., Dr. Vet. Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine
Prus P. M., Assistant, Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine
Zghozinska O. A., PhD, Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine
Bezditko L. V., PhD, Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine
Efficiency of tansy tincture against ectoparasites in animals

Reliable protection of animals from parasitic insects is the key to their health. Bites of blood-sucking insects, lice, ticks, and fleas cause anxiety, irritation, inflammatory and allergic reactions, toxemia, and exhaustion. Nowadays, there is a significant range of modern high-quality veterinary drugs on the market that have insecticidal and acaricidal properties. These products are characterized by different spectra of action, protective effects, and toxicity to warm-blooded animals. Sometimes, the use of some insecticides is limited due to their harmful impact on animals and the environment. Therefore, our research is devoted to studying the therapeutic effectiveness of a plant-based product as an alternative method of fighting ectoparasites. The aim of the study was to investigate the effect of using tansy tincture ("Brovapharma", Ukraine, active substance – protoveratrine) against ectoparasites in various animal species (cattle, small cattle, dogs). The tincture was diluted with non-chlorinated water in an equivalent ratio (1:1) and applied to the animal's hair coat. Re-treatment with the preparation was carried out after 8-10 days. During the research, the causative agent of *Haematopinus eurysternus* ($II = 11,7 \pm 5,4$ ex.) was found in cattle, *Linognathus ovillus* ($II = 5,4 \pm 0,6$ ex.), *L. pedalis* ($II = 3,5 \pm 0,4$ ex.) in sheep, and *L. caprae* ($II = 2,3 \pm 0,1$ ex.) in goats. The main species of fleas found in the research dogs was *Ctenocephalides felis* ($II = 17,1 \pm 2,07$ ex.), and to a lesser extent *C. canis* ($II = 1,8 \pm 0,4$ ex.). In some dogs, of the German Shepherd breed, fleas *Spilopsyllus cuniculi* ($II = 6,0 \pm 0,7$ ex.) were also found. Two hours after applying the preparation to the animal's hair coat, no live parasites were found ($EE = 100\%$). Hematological studies were carried out on clinically healthy and *C. felis* – infected dogs.

Morphological blood studies in affected dogs indicate leukocytosis of varying degrees (up to $13,25 \pm 0,33$ G/l), expressed eosinophilia (up to $15,33 \pm 0,52\%$), lymphocytopenia (up to $9,27 \pm 0,36\%$), and an increase in the number of rod-shaped neutrophils (up to $2,6 \pm 0,20\%$). The number of erythrocytes in the blood of infested dogs decreases (by 10,4%), as does the hemoglobin content (by 16,45 %).

Key words: tansy infusion, ectoparasites, intensity of invasion, ctenocephalidosis, blood, fur coat.

ВПЛИВ ВИПОЮВАННЯ З ЦУКРОВИМ СИРОПОМ ПРОБІОТИКА *LACTOBACILLUS CASEI* B-7280 В РІЗНИХ ДОЗАХ НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ БДЖІЛ

Ковальчук Ірина Іванівна

доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Ґжицького, м. Львів, Україна
ORCID: 0000-0001-9932-6315
irena.kovalchuk@ukr.net

Федорук Ростислав Степанович

доктор ветеринарних наук, професор, член-кореспондент Національної академії аграрних наук України
Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України, м. Львів, Україна
ORCID: 0000-0001-5930-4058
rostislav.fedoruk@gmail.com

Співак Микола Якович

доктор біологічних наук, професор, академік Національної академії наук України
Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного Національної академії наук України, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-4394-7275
n.spivak@ukr.net

Цап Марія Михайлівна

кандидат сільськогосподарських наук
Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України, м. Львів, Україна
ORCID: 0000-0002-1446-0409
mm_tsap@meta.ua

Пилипець Андрій Зіновійович

кандидат сільськогосподарських наук
Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України, м. Львів, Україна
ORCID: 0000-0002-4730-7339
pylyp-andriy@ukr.net

Андрoшулік Руслан Леонідович

аспірант
Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України, м. Львів, Україна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1452-6164>
androshulikruslan@gmail.com

*Вивчено вплив пробіотика *Lactobacillus casei* B-7280 у складі стимулюючої підгодівлі на життєдіяльність медоносних бджіл. Сформовано три групи бджіл, по 60-90 у кожній, відібраних з сімей-аналогів за масою, силою сім'ї, віком матки. Дослідження виконані в умовах утримання бджіл в термостаті. Бджоли контрольної (К) групи отримували підгодівлю 60 % цукрового сиропу в кількості 2 мл/групу/добу. Дослідна 1 група бджіл (Д 1) – з 2 мл цукрового сиропу отримувала пробіотик *Lactobacillus casei* B-7280 у концентрації 10^9 КУО/мл; дослідна 2 група бджіл (Д 2) – з 2 мл цукрового сиропу отримувала пробіотик *Lactobacillus casei* B-7280 у концентрації 10^6 КУО/мл. Підгодівлю бджіл проводили щодобово. Тривалість випоювання сиропу та пробіотика – 30 діб. Фізіологічний стан бджіл реєстрували щодобово впродовж усього періоду дослідження. Проводили підрахунок мертвих і живих бджіл. Активність каталази визначали за допомогою здатності гідрогенпероксиду утворювати із солями молібдену стійкий кольоровий комплекс з фотометруванням розчину на спектрофотометрі.*

*Отримані результати доводять, що пробіотик *Lactobacillus casei* B-7280 проявляє стимулюючий вплив на життєздатність медоносних бджіл карпатської породи впродовж 30 діб його застосування з цукровим сиропом в умовах лабораторного термостату. Випоювання медоносним бджолам пробіотика *Lactobacillus casei* B-7280 в дозах 1×10^9 КУО/мл (Д 1 група) і 1×10^6 КУО/мл (Д 2 група) за умов лабораторного термостату стимулювало їх життєздатність, що підтверджує більша кількість живих бджіл за 6-денними періодами досліду порівняно з контрольною групою. Отримані результати корелюють з підвищенням каталазної активності тканин організму бджіл і вказують на виражений фізіологічний вплив застосованих доз пробіотика B-7280. Додавання до цукрового сиропу пробіотика B-7280 підвищувало ($P < 0,05$) каталазну активність тканин бджіл як за дії вищої (Д 1), так і за*

нижчої (Д 2) доз. Вплив застосованих доз пробіотика *Lactobacillus casei* В-7280 підвищував життєздатність бджіл за кількістю живих бджіл, що більше виражено на 12, 24 і 30 доби досліджу. Середня відносна кількість бджіл в Д 1 та Д 2 групах за 30 діб досліджень перевищувала контрольну групу відповідно на 3,7 і 4,4 %, проте на 24 і 30 доби вказані величини були більшими на 8,6 і 12,3 % в Д 1 і 6,4 і 8,6 % – в Д 2 групах. Ці дані вказують на доцільність використання пробіотика *Lactobacillus casei* В-7280 у застосованих концентраціях для підвищення життєздатності медоносних бджіл.

Ключові слова: бджоли, життєздатність, збереженість, пробіотик, підгодівля, цукровий сироп.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.7>

Вступ. Медоносні бджоли — комахи, які демонструють кастові відмінності в тривалості життя. Варто зазначити, що матки медоносних бджіл можуть жити до 5 років, робочі бджоли зазвичай живуть лише від двох до шести тижнів влітку і близько 20 тижнів взимку (Döke M. A. et al, 2015). Різниця між літньою та зимовою тривалістю життя робочих бджіл залежить від відмінностей як у внутрішніх фізіологічних процесах старіння, так і від зовнішніх факторів, таких як вплив навколишнього середовища. Насправді, в результаті вікового поліетизму, зовнішній ризик смертності літніх бджіл не є постійним впродовж життя (Page R. E. et al, 2001; Rueppell O., et al, 2007). Молоді бджоли проводять перші тижні свого життя в оточенні сім'ї, виконуючи важливі роботи у вулику, але потім переходять на пошук їжі, що наражає їх на екологічні небезпеки, такі як температура, хижацтво або зневоднення. Окрім того, перехід до фуражної активності супроводжується зменшенням білкових і ліпідних запасів (Amdam G. V. et al, 2002), зокрема протеїну вітелогеніну, вуглеводно-ліпідного комплексу, що впливає на тривалість життя бджіл (Nelson C. M. et al, 2007; Seehuus S. C. et al, 2006; Prado A. et al, 2020).

Розвиток та життєздатність бджолиних сімей залежать від наявності запасу та якості поживних речовин у вулику. Бджолам необхідні джерела нектару та пилку, які в основному забезпечують їх поживними речовинами (Topal E. et al, 2022). Недостатність медоносної природної флори призводить до зниження сили сімей, їх резистентності, продуктивності, і як наслідок, інтенсивності яйцекладки бджолиної матки. Окрім цього, нестача кормової бази знижує виживаність бджіл на стадії личинки, а також підвищує сприйнятливості їх до різних хвороб. Додаткова стимулююча підгодівля бджолам необхідна для підвищення життєдіяльності, продуктивності та сили сімей (Topal E. et al, 2019; Eshbah H. M. et al, 2018; Gemeda T. 2014). Стимулююча підгодівля біологічно активними добавками підвищує продуктивність, розвиток і життєздатність бджолиних сімей (Moustafa A. M. et al, 2000; Schulz M. et al, 2019).

Слід зазначити, що значна кількість досліджень щодо застосування альтернативних засобів стимулюючої підгодівлі характерна для пробіотичних препаратів (Daisley B. et al, 2020; Ptaszyńska A. A. et al, 2016). Пробиотики здатні інгібувати надмірність росту патогенних мікроорганізмів та нормалізувати корисну мікрофлору кишечника бджоли. Використання пробіотиків сприяє підвищенню життєздатності бджолиних сімей та дозволяє краще підготувати бджіл до медозбору (Tlak Gajger I. et al, 2020; Tejerina M. R. et al, 2021).

Пробиотики містять у складі біфідобактерії, колибактерії, лактобактерії та дріжджі. Пробиотичні бактерії не лише

відновлюють мікробіоценоз травного тракту, а й проявляють антагоністичні взаємодії з іншими бактеріями. Мікробний фон кишкового тракту медоносної бджоли формують ентеробактерії, молочнокислі бактерії, стафілококи, ентерококи, псевдомонади, стрептококи, дріжджові гриби. Наявність, кількість і співвідношення цих мікроорганізмів залежить від місця розташування пасіки, періоду року, фізіологічного стану бджолиних сімей.

Найпоширеніші серед пробіотичних бактерій відносяться до груп *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* з безліччю різних видів і штамів. Їх можна застосовувати у бджільництві шляхом згодовування у складі суміші для підгодівлі або обприскування бджіл. Метою досліджень було вивчення впливу різних доз пробіотичного препарату *L. casei* В-7280, у складі стимулюючої підгодівлі, на життєдіяльність бджіл в умовах лабораторного термостату.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені в Інституті біології тварин НААН, на медоносних бджолах карпатської породи, що відібрані для досліджу з лабораторної пасіки-віварію. Дослідження проведені в умовах лабораторного термостату ТС-80М-3 з мікровентиляцією при температурі 30° С, вологості 74–76 %, на трьох групах, по 60-65 бджіл у кожній, відібраних з сімей-аналогів за масою, силою сім'ї, віком матки. Бджоли контрольної (К) групи отримували підгодівлю з 60% цукрового сиропу в кількості 2 мл/групу/добу. Дослідна 1 група бджіл (Д 1) – додатково до 2 мл цукрового сиропу отримувала пробіотик *Lactobacillus casei* В-7280 у концентрації 10⁹ КУО/мл; дослідна 2 група бджіл (Д 2) – додатково до 2 мл цукрового сиропу отримувала пробіотик В-7280 у концентрації 10⁶ КУО/мл.

Підгодівлю бджіл проводили щодобово. Тривалість випоювання пробіотику та сиропу – 30 днів. Кормову і рухову активність бджіл реєстрували щодобово впродовж усього періоду дослідження. Проводили підрахунок мертвих і живих бджіл. Після завершення досліджу з кожної групи брали по 25 бджіл. Для приготування гомогенату всього організму 16 медоносних бджіл подрібнювали і формували три паралельні проби, масою 0,5 г, гомогенізували з фізіологічним розчином у співвідношенні 1:10 за допомогою гомогенізатора (Homogenizer Type 302, Poland) на льоду. Проби центрифугували за 3000 g, 5 хвилин. Супернатант використовували для подальшого ферментативного вимірювання. Активність каталази визначали за допомогою здатності гідрогенпероксиду утворювати із солями молібдену стійкий кольоровий комплекс з фотометруванням розчину на спектрофотометрі (Unico, США) при довжині хвилі 410 нм проти води (Vlizlo V.V. et al, 2012). Кількість білка в екстракті визначали за методом Лоурі за допомогою набору реак-

тивів (ФОП Даниш, Україна). Активність каталази визначали в мкмоль/хв·мг протеїну.

Дослідження проведені згідно з Європейською конвенцією про захист тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей 1986 р., і статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Отримані цифрові дані за етапами досліджень статистично опрацьовували за допомогою стандартного пакету статистичних програм *Microsoft EXCEL* з використанням коефіцієнта Стьюдента (p).

Результати досліджень. Бактерії становлять основну частину природної мікрофлори травного тракту бджіл у літній період. Мікроорганізми, які містяться в пробіотичних препаратах колонізують кишечник бджіл і підтримують процеси травлення та закислюють середовище, допомагають захистити організм від інфекції та розвитку патогенних мікроорганізмів, таких як *Raenibacillus larvae* або *Nosema ceranae*. Застосування пробіотика зміцнює стан бджолиних сімей і позитивно впливає на їх життєдіяльність.

Додавання пробіотичного препарату *L. casei* В-7280 до цукрового сиропу впливало на показники життєздатності бджіл дослідних груп. Так, на 6 добу підгодівлі кількість мертвих бджіл у Д 1 та контрольній групах зберігалася на близькому рівні та становила 5,3 % (рис. 1).

У середньому за перших 6 діб підгодівлі кількість живих бджіл в Д 1 групі перевищувала контрольну на 0,4 %, а Д 2 – 1,8 % зі зменшенням їхньої загибелі на вказані величини (табл. 1.).

У наступний 6-денний дослідний період (7–12 доби) загибель бджіл на 12 добу була нижчою в Д 1 групі на 0,5 % (7,5 %), а Д 2 – на 3,9 % (4,1 %) проти 8,0 % у контролі зі збереженням цих різниць для живих бджіл порівняно до контролю. Середні величини кількості живих бджіл у Д 1 і Д 2 (92,5 % і 96,1 % відповідно) групах за цей період також перевищували контрольну групу (92,0 %) на 0,5 % і 4,1 %, а загибель була аналогічно меншою.

На 13–18 добу дослідного періоду кількість живих і мертвих бджіл у Д 1 (88,4 і 11,6 %) та контрольній (87,5 і 12,5 %) групах суттєво не відрізнялась, проте в Д 2 групі становила 90,1 і 9,9 % і була відмінною від контрольної групи на 2,6 % (табл. 1).

Аналіз даних життєздатності бджіл на 19–24 добу згодування пробіотика В-7280 вказує на посилення його стимулюючого впливу на збереженість бджіл. Кількість живих бджіл у Д 1 групі в цей період становила 86,6 %, а мертвих 13,4 % (-7,4 % до контролю), у Д 2 групі відповідно 85,8 і 14,2 % (-6,6 % до контролю).

На 25–30 добу дослідного періоду життєздатність бджіл контрольної групи зберігалася на рівні 74,8 % живих бджіл і 25,2 % мертвих. У Д 1 групі показники

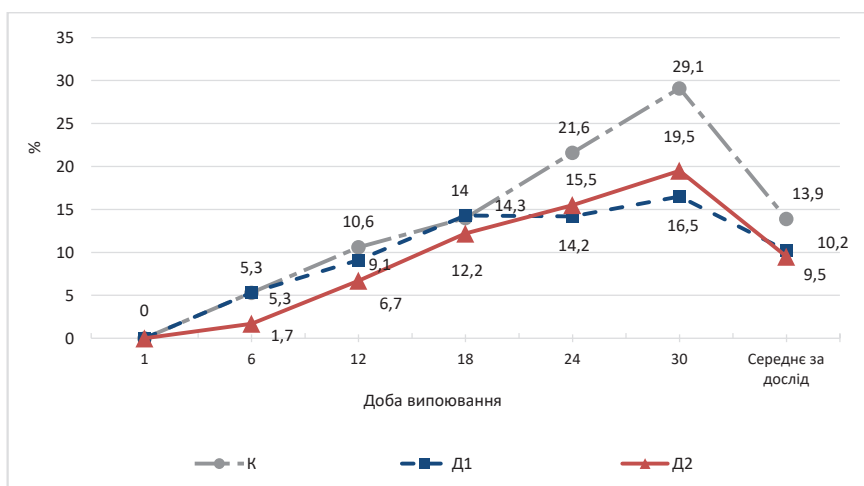


Рис. 1 Динаміка загибелі бджіл (%) у лабораторному термостаті за умов підгодівлі цукровим сиропом з додаванням *L. casei* В-7280.

живих бджіл переважали контрольну на 9,3 % і становили відповідно 84,1 % живих і 15,9 % мертвих бджіл. У Д 2 групі відзначено дещо відмінні величини – 81,7 % живих і 18,3 % – мертвих, що відрізняються на 6,9 % від контрольної групи. Середні показники кількості живих (К – 86,1 %, Д 1 – 89,8 %, Д 2 – 90,5 %) і мертвих (К – 13,9 %, Д 1 – 10,2 %, Д 2 – 9,5 %) бджіл за весь дослідний період повторюють тенденцію різниць між контрольною і дослідними групами, встановлену на 30 добу.

Захист організму бджіл від руйнівної дії активних форм кисню забезпечується активністю ферментів анти-

оксидантної системи, зокрема каталазою (Yazlovitska L.S., et al, 2016). Активність каталази реагує на зовнішні подразники, що дозволяє розглядати цей фермент як індикатор загального стану антиоксидантної системи. Отримані результати корелюють з підвищенням каталазної активності тканин організму бджіл. Аналіз одержаних результатів вказує на виражений вплив застосованих доз пробіотика В-7280 на активність каталази тканин бджіл. Зокрема, додавання до цукрового сиропу пробіотика В-7280 підвищувало ($P < 0,05$) каталазну активність тканин бджіл як за дії вищої (Д 1), так і за нижчої (Д 2) доз (табл. 2).

Динаміка збереженості та загибелі бджіл за умов їх підгодівлі пробіотичним препаратом *L. casei* В-7280 в лабораторному термостаті

Доба, показники: живі (ж) мертві (м)		Групи							
		Контрольна (к)		Дослідна 1 (Д 1) (<i>L. casei</i> , 10 ⁹ КУО/мл)			Дослідна 2 (Д 2) (<i>L. casei</i> , 10 ⁶ КУО/мл)		
		M±m	%	M±m	%	± до контр., %	M±m	%	± до контр., %
Підготовчий період, n=6									
к-ть бджіл (шт.)	ж	62,0±2,9	100	62,0±13,0	100	–	60,0±1,1	100	–
	м	0	–	0	–	–	0	–	–
Дослідний період, n=6									
Середнє за 1-6 доби (шт.)	ж	60,2±2,4	97,1	60,4±13,1	97,5	+0,4	59,3±1,5	98,9	+1,8
	м	1,8±0,6	2,9	1,6±6,7	2,5	-0,4	0,7±0,2	1,1	-1,8
Середнє за 7-12 доби (шт.)	ж	57,1±1,7	92,0	57,4±13,9	92,5	+0,5	57,6±1,5	96,1	+4,1
	м	4,9±1,5	8,0	4,6±0,8	7,5	-0,5	2,4±0,3	3,9	-4,1
Середнє за 13-18 доби (шт.)	ж	54,3±2,4	87,5	54,8±13,6	88,4	+0,9	54,0±1,2	90,1	+2,6
	м	7,7±2,3	12,5	7,2±0,8	11,6	-0,9	6,0±0,1	9,9	-2,6
Середнє за 19-24 доби (шт.)	ж	49,1±3,0	79,2	53,7±12,6	86,6	+7,4	51,5±0,7	85,8	+6,6
	м	12,9±4,1	20,8	8,3±0,7	13,4	-7,4	8,5±0,5	14,2	-6,6
Середнє за 25-30 доби (шт.)	ж	46,4±2,4	74,8	52,2±11,1	84,1	+9,3	49,0±1,6	81,7	+6,9
	м	15,6±3,2	25,2	9,8±1,9	15,9	-9,3	11,0±0,4	18,3	-6,9
Середнє за дослідний період (шт., n=30)	ж	53,4±2,1	86,1	55,7±12,8	89,8	+3,7	54,3±1,3	90,5	+4,4
	м	8,6±2,3	13,9	6,3±0,3	10,2	-3,7	5,7±0,1	9,5	-4,4

Таблиця 2

Каталазна активність тканин організму бджіл за підгодівлі пробіотиком *L. casei* В-7280, мкмоль/хв/мг білка, (M±m, n=3)

Групи	Періоди		
	Підготовчий	Дослідний	
		18 доба	30 доба
К – цукровий сироп (ЦС)	28,5±0,90	30,9±2,12	29,0±2,68
Д 1 – ЦС + <i>L. casei</i> , 10 ⁹ КУО/мл	27,3±1,53	38,7±1,88*	41,5±1,58*
Д 2 – ЦС + <i>L. casei</i> , 10 ⁶ КУО/мл	25,8±1,42	43,0±3,72*	39,3±1,51*

Примітка: вірогідність до контролю: * – $P < 0,05$

Однак стимулюючий вплив вищої дози препарату В-7280 на активність каталази у тканинах бджіл підвищувався від 18 до 30 доби застосування, а нижчої – знижувався. Одержані дані можуть свідчити про більше виражену позитивну дію пробіотика В-7280 у підгодівлі бджіл в дозі 1×10⁹ КУО/мл.

У життєдіяльності бджіл симбіотна мікрофлора кишечника має важливе значення не тільки для процесу травлення, але й проявляє антагоністичну активність проти патогенних мікроорганізмів, бере участь у функціонуванні імунної системи організму загалом. Додавання пробіотиків особливо важлива в період, коли бджоли обмежують контакт з зовнішнім середовищем і природними пробіотичними бактеріями (Razanova O. P. et al, 2022; Kovalchuk I. I. et al, 2021).

Отже, результати досліджень життєздатності бджіл за умов їхньої підгодівлі цукровим сиропом з додаванням

пробіотика В-7280 у концентрації 1×10⁹ та 1×10⁶ КУО/мл вказують на їх стимулюючий вплив на тривалість життя в садках лабораторного термостату. Вища збереженість бджіл і зменшення їх загибелі за 30 діб досліджень відзначена в 2 дослідній групі за дії нижчої (10⁶ КУО *L. casei*) дози пробіотика.

Обговорення. Ряд вітчизняних та зарубіжних учених у своїх дослідженнях звертали увагу на вплив пробіотичних препаратів на розвиток медоносних бджіл. Це зумовлено тим, що у період інтенсивного навантаження або недостатнього збалансованого живлення організм бджіл ослаблений і потребує корекції обмінних процесів для забезпечення нормального функціонування кишечника. Тому у такі періоди застосовують для підгодівлі бджіл кормові добавки на основі пробіотиків, дія яких спрямована на нейтралізацію корисними бактеріями умовно-патогенної мікрофлори у шлунково-кишковому тракті

робочих бджіл (Gucol A. V., 2017; Klaenhammer T. R. et al, 2012; Romero S., et al, 2019).

Встановлено, що використання концентрату молочнокислих бактерій штаму *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, у складі цукрового сиропу під час весняної підгодівлі бджіл, підвищувалася тривалість їх життя на 9,5%. Маса речтумів у бджіл зменшувалася на 18,0% за споживання ними бджолиного обніжжя з молочнокислими бактеріями. За споживання пробіотичного препарату збільшувалася кількість вирощеного розплоду на 16,2%, а також маса маточного молочка. Комбінована терапія імуностимулюючими штамами *Lactobacillus* характеризувалася покращенням мікробіоти кишечника бджіл після дисбактеріозу, пов'язаному із застосуванням антибіотиків та імунодефіциту у дорослих особин. Дослідники Abdi K., Daisley B., зробили висновок, що застосування стимулюючої підгодівлі пробіотиками може запропонувати просте, але ефективне рішення для зменшення перебігу захворювань медоносних бджіл, впливу ксенобіотиків з навколишнього середовища та підвищення антимікробної резистентності (Abdi K. et al, 2023; Daisley B., et al, 2020). Сім'ї, які отримували підгодівлю цукровим сиропом у комплексі з біологічно активними добавками та пробіотиками, протягом сезону були краще підготовлені до медозбору, що дозволило підвищити льотну активність, медову продуктивність, а також стимулювало життєздатність бджіл.

Враховуючи, що на розвиток бджолиної сім'ї впливають безліч факторів, серед яких кількість та якість кормів, тому проведення досліджень з впливу стимулюючих підгодівель з новими пробіотичними добавками на

бджолині сім'ї в активний період їхньої життєдіяльності відкривають можливості ефективніше розвивати бджільництво з урахуванням способів утримання та екологічних особливостей певного регіону. Це підтверджено проведеними дослідженнями із застосуванням пробіотика *Lactobacillus casei* B-7280, що характеризувався позитивним впливом на життєздатність бджіл. Аналізуючи проведені дослідження та джерела літератури можна припустити дію застосованих добавок на розвиток бджолиних сімей, а також нормалізуючу дію на кишкову мікрофлору організму бджіл, що потребує додаткових досліджень.

Висновки. Пробіотик *L. casei* B-7280 проявляє стимулюючий вплив на життєздатність медоносних бджіл карпатської породи впродовж 30 діб його застосування з цукровим сиропом в умовах лабораторного термостату. Згодовування медоносним бджолам пробіотика *L. casei* B-7280 в дозах 1×10^9 КУО/мл (Д 1 група) і 1×10^6 КУО/мл (Д 2 група) за умов лабораторного термостату стимулює їх життєздатність за 6-денними періодами досліду, що підтверджує більша кількість живих бджіл на 3,7 і 4,4 %, % порівняно з контрольною групою.

1. Застосовані дози пробіотика B-7280 підвищували життєздатність бджіл за кількістю, що більше виражено за 7-12, 19-24, 25-30 доби досліду. Середня відносна кількість живих бджіл в Д 1 та Д 2 групах за 30 діб досліду перевищувала контрольну групу відповідно на 3,7 і 4,4 %, проте за 19-24 і 25-30 доби вказані величини були більшими на 8,6 і 12,3 % в Д 1 і 6,4 і 8,6 % – в Д 2 групах. Ці дані вказують на доцільність застосування пробіотика B-7280 у цих концентраціях впродовж 30 діб підгодівлі для підвищення життєздатності медоносних бджіл.

Бібліографічні посилання:

1. Abdi K., Said M., Cherif A. The promise of probiotics in honeybee health and disease management Archives of Microbiology. 2023. 205, 73 <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03416-z>
2. Amdam G.V., Omholt S.W. The regulatory anatomy of honeybee lifespan. *J. Theor. Biol.* 2002. 216, 209-228. doi:10.1006/jtbi.2002.2545
3. Daisley B., Pitek A., Chmiel J., Al K., Chernyshova A., Faragalla K., Burton J., Thompson G., Reid G. Novel probiotic approach to counter Paenibacillus larvae infection in honey bees. *Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology*, 2020, 14(2), 476–491. doi: 10.338/s41396-019-0541-6
4. Daisley B., Pitek A., Chmiel J., Gibbons S. *Lactobacillus* spp. attenuate antibiotic-induced immune and microbiota dysregulation in honey bees *Communications Biology* 2020, 3, 534 <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01259-8>
5. Döke M. A., Frazier M., Grozinger C.M. Overwintering honey bees: biology and management. *Curr. Opin. Insect Sci.* 2015. 10, 185-193. doi:10.1016/j.cois.2015.05.014
6. Eshbah, H. M., Mohamed, A. A., Hassan, A. R., Mahmoud, M. & Shaban, M. M. Efficiency of feeding honey bee colonies, *Apis mellifera* L., with mixture of natural products and sugar syrup on brood and adult population. *Scientia Agriculturae*, 2018. 21, 14–18. doi: 10.15192/PSCP.SA.2018.21.1.1418
7. Gameda T. Testing the effect of dearth period supplementary feeding of honeybee (*Apis mellifera*) on brood development and honey production. *International Journal of Advanced Research*, 2014. 2, 319–324.
8. Klaenhammer, T R, Kleerebezem M, Kopp M V. & Rescigno M. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*; 2012, 12, 728–734. doi: 10.1038/nri3312.
9. Kovalchuk I.I., Fedoruk R.S., Spivak M.Ya., Romanovych M.M., Iskra R.Ya. Influence of immunobiotics B-7280 on the viability of honey bees and the content of essential and toxic microelements in the tissues of the organism. *Microbiological Journal*. 2021. 83 (2). 12-20. <https://doi.org/10.15407/microbiolj83.02.042>
10. Moustafa A. M., Mohamed A. A., Khodairy, M. M. Effect of supplemental feeding at different periods on activity and buildup of honey bee colonies. Assiut University Assiut, 2000. 71526, 385–403.
11. Nelson C.M., Ihle K.E., Fondrk M.K., Page R.E., Amdam G.V. The gene vitellogenin has multiple coordinating effects on social organization. *PLoS Biol.* 2007. 5, 673-677. doi:10.1371/journal.pbio.0050062
12. Page R.E., Peng C.Y.S. Aging and development in social insects with emphasis on the honey bee, *Apis mellifera* L. *Exp. Gerontol.* 2001. 36, 695-711. doi:10.1016/s0531-5565(00)00236-9

13. Prado A., Requier F., Crauser D., Le Conte Y., Bretagnolle V., Alaux C. Honeybee lifespan: the critical role of pre-foraging state. *Royal Society Open Science*. 2020. 7(11): 200998. <https://doi.org/10.1098/rsos.200998>
14. Ptaszyńska A. A., Borsuk, G., Zdybicka-Barabas, A., Cytryńska, M. & Małek, W. Are commercial probiotics and prebiotics effective in the treatment and prevention of honeybee nose mites? *Parasitology research*, 2016, 115(1), 397–406. doi: 10.1007/s00436-015-4761-z
15. Razanova O.P., Skrypyk S.V. Vplyv probiotychnykh preparativ na rozvytok bdzholnykh simei u vesnianyi period [The influence of probiotic drugs on the development of bee families in the spring period] *Bulletin of Sumy National Agrarian University*. 2022, 2, 54-60 <https://doi.org/10.32845/bsnau.lvst.2022.2.8> (in Ukrainian).
16. Romero S., Nastasa A., Chapman A., Kwong W. K., Foster L. J. The honey bee gut microbiota: strategies for study and characterization. *Insect Mol Biol*. 2019 28(4):455-472. doi: 10.1111/imb.12567
17. Rueppell O., Bachelier C., Fondrk M.K., Page R.E. Regulation of life history determines lifespan of worker honey bees (*Apis mellifera* L). *Exp. Gerontol*. 2007. 42, 1020-1032. doi:10.1016/j.exger.2007.06.002
18. Schulz M., Łos A., Grzybek M., Scibior R., Strachecka A. Piperine as a new natural supplement with beneficial effects on the life-span and defence system of honeybees. *Journal of Agricultural Science*, 2019, 157, 140–149. DOI:10.1017/S0021859619000431
19. Seehuus S.C., Norberg K., Gimsa U., Kreckling T., Amdam G.V. Reproductive protein protects functionally sterile honey bee workers from oxidative stress. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2006. 103, 962-967. doi:10.1073/pnas.0502681103
20. Tejerina M. R., Cabana M. J. Benitez-Ahrendts M. R. Strains of *Lactobacillus* spp. reduce chalkbrood in *Apis mellifera*. *Journal of Invertebrate Pathology*, 2021, 178, 107521. doi: 10.1016/j.jip.2020.10752
21. Tlak Gajger I., Vlanić J., Šoštaric P., Prešern J., Bubnič J., Smodiš Škerl M. I. Effects on Some Therapeutical, Biochemical, and Immunological Parameters of Honey Bee (*Apis mellifera*) Exposed to Probiotic Treatments, in Field and Laboratory Conditions. *Insects*, 2020, 11(9), 638. doi:10.3390/insects11090638
22. Topal, E., Mărgăoan, R., Bay, V., Takma, Ç., Yücel, B., Oskay, D., Düz, G., Acar, S. & Kösoğlu, M. The Effect of Supplementary Feeding with Different Pollens in Autumn on Colony Development under Natural Environment and In Vitro Lifespan of Honey Bees. *Insects*, 2022. 13, 588. doi: 10.3390/insects13070588
23. Topal, E., Yücel, B., Tunca, R. I. & Kösoğlu, M. Effect of Feeding Honey Bees on Colony Dynamics. *Journal of the institute of science and technology*, 2019; 9, 2398–2408. doi: 10.21597/jist.532124
24. 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. (in Ukrainian)
25. Yazlovitska L.S., Kosovan M.D., Cherevatov V.F., Volkov R.A. The catalase activity of *Apis mellifera* L. upon summer feeding with varying carbohydrate diet. *Biologichni systemy*. 2016; 8 (2): 182–188. doi:10.31861/biosystems2016.02

Kovalchuk I. I., Doctor of Veterinary Sciences, Senior Researcher, Lviv National Stepan Gzhytsky University of Veterinary Medicine and Biotechnology, Lviv, Ukraine

Fedoruk R. S., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Institute of Animal Biology of the National Academy of Agrarian Sciences, Lviv, Ukraine

Mykola S. Ya., Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Institute of Microbiology and Virology named after D.K. Zabolotny National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tsap M. M., Candidate of Agricultural Sciences, Institute of Animal Biology of the National Academy of Agrarian Sciences, Lviv, Ukraine

Pylypets A. Z., Candidate of Agricultural Sciences, Institute of Animal Biology of the National Academy of Agrarian Sciences, Lviv, Ukraine

Androshulik R. L., Postgraduate, Institute of Animal Biology of the National Academy of Agrarian Sciences, Lviv, Ukraine

The effect of probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 added in different doses with sugar syrup on the vitality of bees

The influence of the probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 as part of stimulating feeding on the vital activity of honey bees was studied. Three groups of bees, 60-90 in each, were formed and selected from analogous families by weight, family strength, and queen age. The research was carried out under thermostat conditions. Bees of the control (C) group were fed with 60% sugar syrup in the amount of 2 ml/group/day. Experimental 1 group of bees (E 1) received the probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 at a concentration of 10^9 CFU/ml with 2 ml of sugar syrup; experimental 2 group of bees (E 2) received probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 at a concentration of 10^6 CFU/ml with 2 ml of sugar syrup. Bees were fed daily. The duration of feeding with syrup and probiotics is 30 days. The physiological state of the bees was recorded daily throughout the study period. Dead and alive bees were counted. Catalase activity was determined on a spectrophotometer using the ability of hydrogen peroxide to form a stable colored complex with molybdenum salts.

The obtained results prove that the probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 has a stimulating effect on the viability of honey bees of the Carpathian breed during 30 days of its use with sugar syrup under the conditions of a laboratory thermostat. Feeding the probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 to honey bees in doses of 1×10^9 CFU/ml (E 1 group) and 1×10^6 CFU/ml (E 2 group) under the conditions of a laboratory thermostat stimulated their viability, which is confirmed by the greater number of live bees in 6-day periods of the experiment compared to the control group. The obtained results correlate with an increase in the catalase activity of bee body tissues and indicate a pronounced physiological effect of the applied doses of probiotic B-7280. Addition of probiotic B-7280 to sugar syrup increased ($P < 0.05$) the catalase activity of bee tissues both under the influence of higher (E 1) and lower (E 2) doses. The applied doses of the probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 increased the viability of bees based on a number of live bees, which was more pronounced on 12, 24 and 30 days of the

experiment. The average number of bees in the E 1 and E 2 groups for 30 days of the research exceeded the control group by 3.7 and 4.4%, respectively, but on the 24th and 30th days was higher by 8.6 and 12.3% in E 1 and 6.4 and 8.6% – in E 2 groups. These data indicate the advisability of using the probiotic *Lactobacillus casei* B-7280 in the applied concentrations to increase the viability of honey bees.

Key words: bees, viability, preservation, probiotic, feeding, sugar syrup.

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ТЕЛЯТ ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ ТА У ІМПРИНТИНГ-ПЕРІОДІ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ

Коленченко Віктор Анатолійович

аспірант

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0009-00085-3472-9259

kaf.anatomia@ukr.net

Резистентність організму новонароджених телят та у імпринтинг – періоді залежить від умов росту та розвитку плоду. Дослідження показників процесу гемоцитопоезу та резистентності організму телят після народження та у імпринтинг – період проводили у зразках крові відібраних із судин пуповини та яремної вени. Встановлено негативний вплив гіпоксії на процеси формування системи крові та імунітету в організмі плоду, які у новонароджених тварин проявляються порушенням гемоцитопоезу. У тварин, які народилися з ознаками гіпоксії, порушенням процесу першого вдиху та дихання суттєво знижуються формування фагоцитарного профілю крові, знижується активність лейкоцитів, а відповідно і резистентність організму. Після народження у функціонально активних телят загальна кількість лейкоцитів у крові виявилась у 1,72 рази ($p < 0,01$) менша, ніж у телят, що народилися з ознаками гіпоксії. Враховуючи той факт, що телята народжуються з більшою кількістю нейтрофілів у крові, а профіль крові у жуйних є лімфоцитарним впродовж періоду від народження до завершення імпринтинг – періоду (перші 6 днів життя), тривалість циркуляції нейтрофілів у крові біля 5-6 днів у функціонально активних телят знижується. По завершенню імпринтинг – періоду у крові телят другої групи підвищився вміст нейтрофілів до $65,20 \pm 4,42\%$, що в 1,59 рази більше даного показника після народження. В той же час загальна кількість лімфоцитів у крові в кінці імпринтинг – періоду знижується в 2,55 рази ($p < 0,001$), до 21 %. Активність лейкоцитарної ланки захисту організму супроводжується зниженням резистентності організму. Відсоток активних лейкоцитів в крові телят контрольної групи був в 2,81 рази більше, ніж у телят другої групи. Активність лейкоцитів дозволила знешкодити $24,42 \pm 1,96 \times 10^9$ /л мікробних тіл у крові телят першої групи і лише $11,19 \pm 1,03 \times 10^9$ /л (в 2,18 рази менше) у тварин другої групи. Результати досліджень свідчать про негативний вплив гіпоксії на процеси гемоцитопоезу та резистентність організму телят у період після народження та у імпринтинг – період.

Ключові слова: період, імпринтинг, плід, резистентність, гемоцитопоез.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.8>

Вступ. Вирощування здорового, функціонально активного та пристосованого до умов інтенсивної технології тварин-основа ефективного ведення галузі тваринництва (Campler et al., 2015). Однак інтенсифікація виробництва не завжди відповідає біологічним потребам організму тварин, особливо новонароджених та в критичні періоди росту та розвитку. При народженні та у ранній постнатальний період вплив різноманітних стрес-факторів співпадає з виникаючими специфічними реакціями організму в процесі адаптації. Це пов'язано з відмінностями метаболізму в організмі плоду та новонароджених тварин, з характером та типом надходження поживних речовин, відмінностями у забезпеченні організму Оксигеном (Love et al., 2016).

Гіпоксія – фактор, який найбільш часто ускладнює розвиток плоду. Вважають, що Оксигенова недостатність плоду сягає 45 % у структурі перинатальних витрат (Murray & Leslie, 2013; Murray et al., 2015). В основі розвитку внутрішньоутробної гіпоксії є гемоциркуляторні розлади у функціональній системі материнський організм-плацента-плід (Ott, 2019; Barrington & Parish, 2021) та порушення родової діяльності корів (Мазуркевич, 2008; Камбур та ін., 2018). Несвоєчасна діагностика і недостатня терапія гіпоксичних станів плоду та новонароджених негативно впливають на зниження перинатальної захворюваності і смертності, приводять до

збільшення частоти оперативних втручань, пов'язаних з погіршенням стану плоду під час родів (Ergander, 2008).

Розробка різноманітних методів корекції гіпоксичного стану плоду та новонароджених тварин залишається важливим завданням у виробництві. Дана проблема практично не вирішується в умовах виробництва, їй не приділяється достатня увага дослідниками. Гіпоксія плоду та новонароджених є однією з найбільш поширених патологій і за даними ряду авторів (Lhermie et al., 2017; Love, 2016) порушення сурфактантної системи легень є основною причиною їх загибелі. Встановлено, що біля 40 % телят народжуються з незрілою сурфактантною системою легень. Також доведено, що в процесі родів кожна п'ята корова потребує акушерської допомоги [Камбур та ін., 2018]. Родовий акт навіть при їх фізіологічній течії, змінює умови газообміну в організмі матері і матково-плацентарного кровообігу. Особливо це спостерігається під час потуг і значно знижує забезпечення плоду Оксигеном.

Доведено, що перші години життя новонароджених тварин, їх адаптація до нових зовнішніх умов існування є критичними для організму. Організм у ці періоди виявляється найбільш чутливим до мінливих умов зовнішнього середовища, забезпечення Оксигеном, залежить від активності захисних механізмів. Розвиток організму людини і тварин в процесі еволюції супроводжується

формуванням окислювального типу обміну речовин. Даний тип обміну речовин залежить від забезпечення Оксигеном. Особливо важливим є його надходження до мітохондрій, які генерують біологічну енергію. Фізіолог Дж. Баркфорд вказував, що однією з найбільш важливих речовин необхідних для життєдіяльності є Оксиген. Однак в організмі відсутні депо даного елемента. В той же час, перехід до високоорганізованих форм життя супроводжується підвищенням залежності організму від забезпечення Оксигеном. Відомо, що анаероби існують без кисню завжди. Впродовж доби без Оксигену існує жаба, а людина – хвилини». Це є показником значимості процесів надходження Оксигену у життєдіяльності організму. Наведені дані свідчать про необхідність дослідження впливу функціонального стану організму тварин у критичні періоди постнатального росту та розвитку на його резистентність, здатність адаптації до нових умов існування (Forbes, 2010; Krause et al., 2011).

Дослідники (Langel et al., 2015; Meade, 2015), вказують, що у новонароджених тварин в органах кровотворення та імуногенезу наявні показники структурної незавершеності та неспроможності до повної адекватної функції в процесах кровотворення та імунної відповіді. Підвищена активність плоду та тварин у імпринтинг-періоди обумовлені у відповідний час морфофункціональними та нітрогуморальними змінами, які відбуваються в організмі тільних корів в останню третину часу вагітності. Особливу увагу вимагає розвиток системи крові, особливо лейкоцитопоезу (Krehbiel, 2020; Murray & Wynn, 2011). В організмі фагоцитарна активність притаманна макрофагам та нейтрофілам. Дані клітини крові забезпечують опсонізацію чужорідних організмів. Макрофаги та нейтрофіли відрізняються складною системою руйнування H_2O_2 , яка забезпечує захист власних структур клітин від деградації. Суттєва роль фагоцитозу пояснюється не тільки тим, що за рахунок поглинання чужорідного у генетичному відношенні матеріалу підтримується структурний гомеостаз організму. Це дозволяє розкривати механізми клітинної біології. Так, лімфоцити забезпечують процес антитілоутворення, забезпечують через систему монокінів тонку регуляцію імунної відповіді. Макрофаги є аферентним та ефektorним ланцюгом імунної відповіді. Вони забезпечують клінінг – ефекти. Механізми цих процесів досі не вивчені. Однак вважають, що вони секретують комплекс лізосомальних ферментів, стимулюють гемопоез. Тому, подальше вивчення фізіологічної функції макрофагів та нейтрофілних лейкоцитів дозволяє в перспективі розробляти ефективні способи підвищення резистентності організму до впливу різноманітних чужорідних агентів (Chase, 2021). Особливо, це важливо у відношенні до тварин у період новонародженості та у імпринтинг-період, що і було **метою наших досліджень**.

Проведені дослідження були складовою частиною тематичного плану «Фізіологічні аспекти росту, розвитку, резистентності та продуктивності тварин під впливом різноманітних факторів і їх корекція» № державної реєстрації 0119U0103 729.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проводили в умовах приватного акціонерного товари-

ства «Чернігівське головне підприємство по племінній справі в тваринництві» протягом 2022 -2023 рр.

Для проведення досліджень сформували дві групи телят. У новонароджених тварин визначали стан організму одразу після народження з відбором проб крові з судин пуповини і відносили телят до відповідної групи. До першої групи відносили функціонально активних телят, які після народження мали фізіологічний акт вдиху ($n=5$). До другої групи відносили телят, які мали порушення в процесі дихання та народились з ознаками гіпоксії ($n=9$). В кінці імпринтинг – періоду проводили відбір зразків крові з яремної вени. У зразках крові підраховували загальну кількість лейкоцитів під світловим мікроскопом. У підготовлених мазках крові визначали лейкоцитарну формулу. Краплю крові наносили на край сухого обезжиреного предметного скла. Попереду краплі під кутом 45° підводили шліфований край покривного скла так, щоб утворений кут був рівномірно наповнений кров'ю. Рухом правої руки від себе краплю розподіляли тонким шаром по поверхні предметного скла. Мазок висушували на повітрі і фіксували. Для цього його клали у ванночку. З допомогою піпетки на нього наносили метиловий спирт на 3-5 хв. Мазок виймали з ванночки, висушували і фарбували за Романовським – Гімза. Для цього готову фарбу попередньо розводили дистильованою водою – на кожен мл води додавали 2-3 краплі фарби, її виливали на мазок, який тримали у вологій камері 30-40 хв. Потім фарбу змивали дистильованою водою, а препарат висушували на повітрі. Показники активності лейкоцитів та лейкоцитарні індекси вираховували з використанням відповідних формул.

Під час проведення експериментальних досліджень дотримувалися міжнародних вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.) та відповідного Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.06.2006 р.

Отриманий цифровий матеріал оброблений статистично за допомогою комп'ютерної програми з визначенням середньої арифметичної (M), статистичної помилки середньої арифметичної (m), вірогідності різниці (p) між середніми арифметичними двох варіаційних рядів за критерієм вірогідності (t) Стьюдента. Різницю між двома величинами вважали вірогідною за $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$.

Результати досліджень. Результати досліджень свідчать, що лейкоцитарна формула телят після народження та в кінці імпринтинг– періоду суттєво відрізняється залежно від функціонального стану організму при народженні. Після народження у функціонально активних телят загальна кількість лейкоцитів у крові виявилась у 1,72 рази ($p<0,01$) менша, ніж у телят, що народилися з ознаками гіпоксії. Враховуючи той факт, що телята народжуються з більшою кількістю нейтрофілів у крові, а профіль крові у жуйних є лімфоцитарним впродовж періоду від народження до завершення імпринтинг-періоду (перші 6 днів життя), тривалість циркуляції нейтрофілів у крові біля 5-6 днів у функціонально активних

телят знижується. Той відсоток нейтрофілів у крові функціонально активних телят становила $4,07 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$, або $53,87 \pm 0,63\%$. В той час, як до кінця імпринтинг- періоду відсоток нейтрофілів у крові знизився на $11,87\%$, або в $1,28$ рази ($p < 0,05$). У телят, які народилися з ознаками гіпоксії після народження переважав вміст лімфоцитів у крові. Їх визначено в крові в $1,30$ рази більше ($p < 0,05$). По завершенню імпринтинг – періоду у крові телят другої групи підвищився вміст нейтрофілів до $65,20 \pm 4,42\%$, що в $1,59$ рази більше даного показника після народження. В той же час загальна кількість лімфоцитів у крові в кінці імпринтинг -періоду знижується в $2,55$ рази ($p < 0,001$), до 21% . Наведені дані свідчать про порушення процесу лейкоцитопоезу в організмі тварин, які народилися з ознаками гіпоксії (табл.1).

Так, загальна кількість лейкоцитів у крові тварин першої групи у імпринтинг– період була в $1,49$ рази більше, ніж у телят другої групи ($p < 0,01$). За період від народження до кінця імпринтинг- періоду відсоток лімфоцитів у крові функціонально активних телят підвищився на $7,90 \pm 0,82\%$. Поряд з цим у тварин, які народилися у стані гіпоксії відсоток лімфоцитів у крові знизився на $32,50 \pm 1,30\%$. Необхідно вказати, що моноцитів у крові телят функціонально активних було $0,36 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ після народження. Їх кількість підвищилась до кінця імпринтинг – періоду в $2,02$ рази, до $0,73 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$. Відсотково даний показник підвищився на $4,46 \pm 0,21\%$. Іншу характеристику мають дані групи лейкоцитів у телят другої групи. Після народження тварин другої групи їх кількість у крові була в $1,31$ рази більше показника

Таблиця 1

Лейкоцитарна формула крові телят після народження та у імпринтинг – період ($M \pm m$, $n=5/9$)

Показники	I група	II група
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$: - період новонародженості - імпринтинг– період	$7,56 \pm 0,92$ $7,98 \pm 0,44$	$12,98 \pm 1,06$ $12,25 \pm 1,03$
Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$: - період новонародженості - імпринтинг- період	$4,07 \pm 0,31$ $3,35 \pm 0,83$	$5,32 \pm 0,14$ $7,99 \pm 1,07$
% нейтрофілів: - період новонародженості - імпринтинг- період	$53,87 \pm 0,63$ $42,00 \pm 3,00$	$40,95 \pm 1,19$ $65,20 \pm 4,42$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$: - період новонародженості - імпринтинг- період	$3,07 \pm 0,41$ $3,82 \pm 0,24$	$6,94 \pm 0,57$ $2,57 \pm 0,29$
% лімфоцитів: - період новонародженості - імпринтинг- період	$40,64 \pm 1,58$ $47,90 \pm 3,30$	$5,50 \pm 1,62$ $21,00 \pm 1,45$
Моноцити, $10^9/\text{л}$: - період новонародженості - імпринтинг- період	$0,36 \pm 0,07$ $0,73 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,05$ $1,32 \pm 0,16$
% моноцитів: - період новонародженості - імпринтинг- період	$4,74 \pm 0,56$ $9,20 \pm 0,78$	$3,60 \pm 0,54$ $10,80 \pm 0,92$

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ у порівнянні з функціонально активними телятами.

функціонально активних телят. Однак, до кінця імпринтинг-періоду їх кількість підвищилась у $2,81$ рази ($p < 0,01$) і виявилась в $1,81$ рази більше показника функціонально активних телят. В кінці імпринтинг- періоду їх кількість у крові телят другої групи виявилась на $1,60\%$ більше, ніж у телят першої групи. Нами встановлено значне зниження активності лейкоцитів у крові телят другої групи (табл. 2). Фагоцитарну активність проявили лейкоцити крові телят першої групи в $1,19$ рази більше ($p < 0,05$). Поглинали чужорідні білки лейкоцити крові функціонально активних телят в $1,40$ рази, а фагоцитарний індекс виявився в $1,24$ рази більше, ніж у телят другої групи. Активність лейкоцитів вплинула на завершеність фагоцитозу. Індекс завершеності фагоцитозу досягав $84,16 \pm 4,12\%$ у телят функціонально активних, що було в $1,40$ рази більше даного показника телят, які народилися з ознаками гіпоксії.

Відсоток активних лейкоцитів у крові телят контрольної групи становив $38,35 \pm 2,17\%$ і даний показник був

в $2,81$ рази більше, ніж у телят другої групи. Активність лейкоцитів дозволила знешкодити $24,42 \pm 1,96 \cdot 10^9/\text{л}$ мікробних тіл у крові телят першої групи і лише $11,19 \pm 1,03 \cdot 10^9/\text{л}$ (в $2,18$ рази менше) у тварин другої групи.

Обговорення. Отже, результати досліджень дозволяють встановити динаміку білих кров'яних клітин у крові телят, які народились функціонально активними та у стані гіпоксії. Це важливо враховуючи те, що лейкоцити в організмі забезпечують значну кількість захисних механізмів. Встановлено порушення процесів гемоцитопоезу в організмі телят дослідної групи. Направленість процесів гемоцитопоезу в організмі функціонально активних телят свідчить про формування лімфоцитарного профілю крові (Krehbiel, 2020), тоді як в організмі телят, які народилися з ознаками гіпоксії, цей процес порушений. Результати досліджень співпадають з даними ряду дослідників, які встановили негативний вплив гіпоксії на процес кровотворення (Murray, Wynn, 2011). За даними цих авторів, в умовах недостатнього забезпечення тка-

Активність лейкоцитів крові телят у імпринтинг – періоді, 6 доба після народження (M±m , n =5/9)

№ п/п	Показники	Показники	
		I група	II група
1	Фагоцитарна активність, %	86,42±4,46	72,40±3,26*
2	Фагоцитарне число, од	9,36±0,84	6,70±0,78**
3	Фагоцитарний індекс, %	80,20±3,90	64,50±3,45*
4	Індекс завершеності фагоцитозу, %	84,16±4,12	60,20±3,42
5	Ядерний індекс	0,38±0,12	0,33±0,07
6	Індекс резистентності	1,32±0,21	0,38±0,09
7	Відсоток активних лейкоцитів, %	38,35 ±2,17	13,63 ±1,01***
8	Кількість активних лейкоцитів, (КАЛ) 10 ⁹ /л	3,06±0,48	1,67±0,53
9	Мікробне число, 10 ⁹ /л	24,42±1,96	11,19±1,03

Примітка: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 у порівнянні з функціонально активними телятами.

нин Оксигеном для задоволення потреб метаболізму в організмі виникає ланцюг біохімічних і фізіологічних змін. Ці зміни необхідні для забезпечення оптимальних функцій життєво важливих органів в умовах гіпоксії. Після народження у крові даної групи тварин лейкоцитів було в 1,72 рази (p<0,01) більше, ніж у крові телят контрольної групи. Нейтрофілів виявлено в 1,31 рази більше, хоча до загальної кількості лейкоцитів це було лише 40,95±1,19%, при 53,87±1,15% у функціонально активних телят. Лімфоцитів у крові телят дослідної групи було в 2,26 рази (p<0,001) більше, а моноцитів в 1,31 рази. Під впливом гіпоксії знижується активність лейкоцитів в крові телят другої групи. Фагоцитарну активність проявили лейкоцити крові телят першої групи в 1,19 рази більше (p<0,05). Поглинали чуже рідні білки лейкоцити крові функціонально активних телят в 1,40 рази, а фаго-

цитарний індекс виявився в 1,24 рази більше, ніж у телят другої групи. Активність лейкоцитів вплинула на завершеність фагоцитозу. Індекс завершеності фагоцитозу досягав 84,16±4,12 % у телят функціонально активних, що було в 1,40 рази більше даного показника телят, які народились із ознаками гіпоксії.

Висновки. 1. Телята, з ознаками гіпоксії народжувалися з більшою кількістю білокрівців у крові (в 1,72 рази, p<0,01), нейтрофілів виявилось в 1,59 рази більше даного показника крові телят контрольної групи (p<0,01), а кількість лімфоцитів до кінця імпринтинг- періоду знижувалось в 2,55 рази (p<0,001), що свідчить про порушення лейкоцитопоезу під впливом гіпоксії. Фагоцитарна активність лейкоцитів в крові телят другої групи знизилась в 1,19 рази (p<0,05), а фагоцитарний індекс виявився в 1,24 рази менше, ніж у телят першої групи.

Бібліографічні посилання:

1. Barrington, G.M. & Parish, S.M. (2021). Bovine Neonatal Immunology. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 17(3):463-76. doi: 10.1016/S0749-0720(15)30001-3
2. Campler, M., Munksgaard, L. & Jense, M.B. (2015). The effect of housing on calving behavior and calf vitality in Holstein and Jersey dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 98., r1709-1804
3. Chase, C. (2021). Practical immunology and beef and dairy v protocols: starting from ground zero—what, when and how, in *Proceedings, Am Assoc Bov Pract Recent Graduate Conference*; 10-18.
4. Ergander, U., Eriksson, M., Zetterström, R. (2008). Severe Neonatal Asphyxia. *Acta Pædiatrica*. Vol. 72. – № 3. – P. 321-325.
5. Forbes, K. (2010). Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal. *Journal Endocrinologie*.- Vol. 207, № 1. – P.1-16.
6. Kambur, M. D., Zamazii, A. A., Kolechko, A. V., Lermontov, A. Y., Butov, O.V. (2018). Yakist krovi koriv pid chas tilnosti ta yii vplyv na vidtvorennya ta vyzhyvannya novonarodzhennykh teliat. [Blood quality of cows during calving and its effect on reproduction and survival of newborn calves]. *Nauka ta osvita – novyi vymir, tom VI (157), Vyp. 17, S.26 – 29* <https://doi.org/10.31174/send-nt2018-157vi17-06> (in Ukrainian).
7. Kambur, M.D., Zamazii, A.A., Butov, O.V. (2018). Fiziologichno– biokhimichni zminy v orhanizmi koriv uprodovzh tilnosti, rodovoho ta pisliarodovoho protsesu. [Physiologically – biochemical changes in the body of cows during pregnancy, birth and postpartum process]. *Dnipropetrovskiyi Naukovo-tekhnichnyi biuletyn Naukovo – doslidnitkogo zentru biobezpeky ta ekolohichnoho kontroliu resursiv agropromucloworo komplekcy*. 6, 2, 79-80 DOI: <https://doi.org/10.32819/2018.63009> (in Ukrainian).
8. Krause, B. J., Hanson, M. A. & Casanello, P. (2011). Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta*. Vol. 32, No 11. – P. 797-805.
9. Krehbiel, C.R. (2020). Bovine respiratory disease influences on nutrition and metabolism. *Vet Clin Food Animal* ; 36:361-373.
10. Langel, S.N, Wark, W.A, Garst, S.N, James, R.E, McGilliard, M.L. & Petersson-Wolfe, C.S (2015). Effect of feeding whole compared with cell-free colostrum on calf immune status: the neonatal period. *J Dairy Sci.* (2015) 98:3729 – 40. doi: 10.3168/jds.2014-8422

11. Lhermie, G., Toutain, P.L., El Garch F., Bousquet-Melou, A. & Assie S. (2017). Implementin Precision Antimicrobial Therapy for the Treatment of Bovine Respiratory Disease: Current Limitations and Perspectives. *Front Vet Sci*, 4:143. doi: 10.3389/fvets.2017.00143
12. Love, W.J., Lehenbauer, T.W., Karle, B.M., Hulbert, L.E., Anderson, R., AL Van Eenenaam, R. , Farver, T.B. & Aly, S.S. (2016). Survey of dairy practices associated with respiratory health of pre-weaned calves on California dairies. *J. Dairy Sci.* – <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-9394>
13. Mazurkevych, A. Y., Karpovskyi, V. I., Kambur, M. D., Zamazii, A. A. (2008). *Fiziolohiia tvaryn. Pidruchnyk.*[Physiology of animals. Textbook.] Vinnytsia: Nova knyha, 424 (in Ukrainian).
14. Meade, K.G. (2015). Advances in Bovine Immunology – New Tools and New Insights to Tackle Old Foes. *Front, Immunoljgia* -6:71. doi: 10.3389/fimmu.2015.00071
15. Murray, C.F. & Leslie, K.E. (2013). Newborn calf vitality: Risk factors, characteristics, assessment, resulting outcomes and strategies for improvement. *Vet. J.*, 198, p. 322-328.
16. Murray, C.F., Veira, D.M., Nadalin Haines, D. M., Jackso, M.L. , Pearl, D.L. & Leslie, K.E. (2015). The effect of dystocia on physiological and behavioral characteristics related to vitality and passive transfer of immunoglobulins in newborn Holstein calves. *Can. J. Vet. Res.*, 79 pp. 109-119
17. Murray, P.J. & Wynn, T.A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunologia.*, 11, pp. 723-737
18. Ott, T.L. (2019). Symposium Review: Immunological Detection of the Bovine Conceptus During Early Pregnancy. *J Dairy Sci* .-102 (4):3766 -77. doi: 10.3168/jds.2018-15668

Kolenchenko V. A., *Postgraduate, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine*

Body resistance of calves after birth and during the imprinting period depending on the functional state

The resistance of the organism of newborn calves and during the imprinting period depends on the conditions of growth and development of the fetus. The study of indicators of the hemocytopoiesis process and the resistance of the body of calves after birth and during the imprinting period was carried out in blood samples taken from the vessels of the umbilical cord and jugular vein. The negative influence of hypoxia on the processes of formation of the blood system and immunity in the body of the fetus, which in newborn animals are manifested by a violation of hemocytopoiesis, has been established. In animals that were born with signs of hypoxia, the formation of the phagocytic profile of the blood is significantly reduced, the activity of leukocytes is reduced, and, accordingly, the resistance of the body. After birth, the total number of leukocytes in the blood of functionally active calves was 1.72 times ($p < 0.01$) less than that of calves born with signs of hypoxia. Taking into account the fact that calves are born with a larger number of neutrophils in the blood, and the blood profile in ruminants is lymphocytic during the period from birth to the end of the imprinting period (the first 6 days of life), the duration of the circulation of neutrophils in the blood is about 5-6 days in functionally active calves decreases. They are determined in blood 1.30 times more ($p < 0.05$). At the end of the imprinting period, the content of neutrophils in the blood of calves of the second group increased to $65.20 \pm 4.42\%$, which is 1.59 times more than this indicator after birth. At the same time, the total number of lymphocytes in the blood at the end of the imprinting period decreases by 2.55 times ($p < 0.001$), to 21%. The activity of the leukocyte unit of the body's defense is accompanied by a decrease in the body's resistance. The percentage of active leukocytes in the blood of calves of the control group was 2.81 times more than that of the calves of the second group. The activity of leukocytes made it possible to neutralize $24.42 \pm 1.96 \times 10^9 / l$ of microbial bodies in the blood of calves of the first group and only $11.19 \pm 1.03 \times 10^9 / l$ (2.18 times less) in animals of the second group. The research results show the negative impact of hypoxia on the processes of hemocytopoiesis and the resistance of the calf's body in the period after birth and in the imprinting period.

Key words: *period, imprinting, fetus, resistance, hemocytopoiesis.*

ЗМІНИ РІВНІВ АУТОАНТИТІЛ ДО КЛІТИННИХ ФОСФОЛІПІДІВ, ЦИТОПЛАЗМИ НЕЙТРОФІЛІВ ТА НУКЛЕАРНИХ АНТИГЕНІВ ЗА ХРОНІЧНОГО ЛАМІНІТУ В КОНЕЙ

Лазоренко Андрій Борисович

кандидат ветеринарних наук

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-0916-3901

Lazorenkoandrej@gmail.com

Бондаренко Ірина Вікторівна

кандидат ветеринарних наук

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID :0000-0002-1019-3446

bondarenkoirina173@gmail.com

Мусієнко Юрій Володимирович

кандидат ветеринарних наук

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-9735-4758

musik_ne@ukr.net

Патогенетичні механізми, що беруть участь у виникненні ламініту відрізняються на основі теорій, які ґрунтуються на запальних, судинних, ферментативних, метаболічних або травматичних факторах. Стосовно двох механізмів, які в минулому користувалися великою прихильністю, тобто запалення та дисфункції пальцевих судин, точаться дискусії щодо того, який є основним або вони є взаємозалежні та мають одночасний початок, маючи на увазі, що мікроциркуляція в дистальній фаланзі завжди відіграє вирішальну роль в ініціації ламініту.

Згідно останніх досліджень за хронічного ламініту, в окремих гіперреактивних ділянках дермальних ламел, відбуваються епізоди субклінічного перебігу та загострень, після впливу антигенної стимуляції від вакцинацій або алергенів навколишнього середовища, а також, аутоімунними компонентами запальної реакції, що посилює індукцію хемокінів для нейтрофілів, чим пролонгує запалення та імунологічну гіперреактивність.

Метою наших досліджень було визначити рівні аутоантитіл до фосфоліпідів, дезоксирибонуклеїнової кислоти, цитоплазми нейтрофілів, як маркерів хронічного імунозалежного запалення сполучної тканини та мікроциркуляторного русла в сироватці крові та гомогенатах основи шкіри копита за гострих пододерматитів і хронічних ламінітів.

Матеріалом для досліджень була сироватка крові, а також фрагменти листочкової та сосочкової основи шкіри копит коней без ортопедичної патології, із гострим асептичним пододерматитом та хронічним ламінітом.

З метою збільшення інформативності, кров для дослідження відбирали з регіонарних вен відповідних кінцівок – підшкірна вена передпліччя (грудна кінцівка) та підшкірна вена гомілки (тазова кінцівка).

Наважки зразків копитної дерми відмивали у фізіологічному розчині, гомогенізували на холоді у PBS буфері (рН 7,4), з 1% розчином тритону X-100 у співвідношенні 1:40 та залишали при +4°C на 2 години, надалі гомогенат тканин центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15 хв. після чого надосадову рідину піддавали криоконсервації.

В сироватці крові та гомогенатах копитної дерми визначали рівень антифосфоліпідних антитіл класів APHL IgG, APHL IgM методом твердо фазного імуноферментного ELISA аналізу, аутоантитіл до нативної, двохланцюгової дезоксирибонуклеїнової кислоти (dsDNA) та аутоантитіл до одностанцюгової, денатурованої дезоксирибонуклеїнової кислоти (ssDNA), а також антицитоплазматичних антитіл до нейтрофілів (ANCA) – автоматизованим імуноферментативним методом ELIA Phadia.

Уміст аутоантитіл до APHL, dsDNA, ssDNA та sANCA у тканинних зразках гомогенатів дерми копита розраховували з урахуванням співвідношення (тканина–PBS буфер).

Встановлено, що а хронічного ламініту в коней рівень APHL класів IgM зростає в сироватці крові та гомогенатах копитної дерми до $5,43 \pm 0,70$ IU/ml та $33,95 \pm 7,63$ IU/ml, відповідно, а для класу IgG до $9,43 \pm 1,22$ IU/ml в сироватці крові та до $77,50 \pm 10,06$ IU/ml.

Рівень аутоантитіл до dsDNA та ssDNA в сироватці крові коней з хронічним ламінітом підвищується до значень $20,18 \pm 1,92$ IU/ml і $19,55 \pm 2,66$ IU/ml, проти $5,68 \pm 0,82$ IU/ml і $5,19$ IU/ml у клінічно здорових тварин, відповідно.

Концентрація аутоантитіл до dsDNA та ssDNA в гомогенатах копитної дерми коней за хронічного ламініту зростає до $270,0 \pm 25,11$ IU/ml і $305,50 \pm 26,48$ IU/ml, проти $78,80 \pm 14,21$ IU/ml і $68,80 \pm 12,22$ IU/ml у клінічно здорових тварин, відповідно.

Сироваткові антицитоплазматичні антитіла ANCA, у клінічно здорових коней не виявлялися у 100% тварин, тоді як за гострого пододерматиту позитивна реакція виявлена в 20%, а за хронічного ламініту в 62,5% випадків.

Перспективою подальших досліджень, є дослідження функціонування імунної системи та патогенетичних механізмів формування імунозалежного запалення за хронічних ламінітів у коней.

Ключові слова: APHL IgM, APHL IgG, dsDNA, ssDNA, ANCA, сироватка крові, копитна дерма, ламініт, коні.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.9>

Вступ. Ламініт, як дифузне асептичне запалення основи шкіри стінок і підшви копит із прогресуючою руйнацією дермо-епідермального з'єднання та втратою фіксації копитної кістки, через низку складних патогенетичних механізмів, призводить до істотних патоморфологічних змін та функціональних розладів усіх анатомічних елементів копита (French, 2004).

Ключовою патогенетичною ланкою ламініту в коней є дезорганізація базальної мембрани (lamina densa), що міцно з'єднує між собою дермальні та епідермальні ламели (листочки) шкіри копита, формуючи ламінарний фіксуючий апарат для дистальної фаланги (Pollitt, 1994; Pollitt and Daradka, 1998; Morgan, et al., 1999).

Патогенетичні механізми, що беруть участь у виникненні ламініту відрізняються на основі теорій, які ґрунтуються на запальних, судинних, ферментативних, метаболічних або травматичних факторах. Стосовно двох механізмів, які в минулому користувалися великою прихильністю, тобто запалення та дисфункції пальцевих судин, точаться дискусії щодо того, який є основним або вони є взаємозалежні та мають одночасний початок, маючи на увазі, що мікроциркуляція в дистальній фаланзі завжди відіграє вирішальну роль в ініціації ламініту (Baxter, 1999; Johnson, et al., 2010).

За даними (Moore, 2020), близько 75% випадків гострого ламініту набуває хронічної форми перебігу захворювання, в результаті чого більшість уражених коней залишаються постійно кульгаючими.

Декілька досліджень патофізіології хронічного ламініту стосуються змін у морфології листочків копитної дерми, метаболізмі та експресії генів у хворих коней (Faleiros, et al., 2004; Johnson, et al., 2004; Kuwano, et al., 2005; Carter, et al., 2011).

Wagner, et al., 2003, виявили, що в коней з хронічним ламінітом спостерігається надмірна дермальна запальна реакція на панель алергенів, що свідчить про невідповідно істотну активацію системної імунної відповіді.

Незважаючи на інтенсивні спроби зрозуміти першопричину гострого ламініту, значно менше уваги приділяється патофізіології хронічного ламініту а, ці дослідження є єдиними опублікованими звітами, що описують основні наукові дослідження хронічного ламініту (Steelman, and Chowdhary, 2012).

Згідно останніх досліджень Lecchi, et al., 2018; Marcato, et al., 2022, за хронічного ламініту, в окремих гіперреактивних ділянках дермальних ламел, відбуваються епізоди субклінічного перебігу та загострень, після впливу антигенної стимуляції від вакцинацій або алергенів навколишнього середовища, а також, аутоіммунними компонентами запальної реакції, що посилює індукцію хемокінів для нейтрофілів, чим пролонгує запалення та імунологічну гіперреактивність.

Окрім цього, в дослідженнях Steelman, and Chowdhary, 2012, показано істотну зміну протеома плазми крові коней з хронічним ламінітом і, зокрема, зростання рівня аполіпопротеїду А-IV, експресії білків комплементу, коагуляції та кініногенезу, що на думку авторів пов'язано з загальносистемними змінами в імунній функції.

Дослідження проведені Lazorenko, and Izdepskyi, 2012 свідчать, що за хронічного ламініту спостерігається пролонгація експресії прозапальних цитокінів та накопичення у дермальних ламелах маркерів апоптозу макрофагів і фібробластів – модифікованого цитрулінованого віментину (Sa-антиген) та аутоантитіл до нього, що пролонгує запальну реакцію та модулює її за імунозалежним типом.

Мета досліджень. Метою наших досліджень було визначити рівні аутоантитіл до фосфоліпідів, дезоксирибонуклеїнової кислоти, цитоплазми нейтрофілів, як маркерів хронічного імунозалежного запалення сполучної тканини та мікроциркуляторного русла в сироватці крові та гомогенатах основи шкіри копита за гострих пододерматитів і хронічних ламінітів.

Матеріали і методи досліджень. Матеріалом для досліджень була сироватка крові, а також фрагменти листочкової та сосочкової основи шкіри копит коней без ортопедичної патології (n=10), із гострим асептичним пододерматитом (n=10) та хронічним ламінітом (n=8).

З метою збільшення інформативності, кров для дослідження відбирали з регіонарних вен відповідних кінцівок – підшкірна вена передпліччя (грудна кінцівка) та підшкірна вена гомілки (тазова кінцівка).

Наважки зразків копитної дерми по 2-3г, які були відібрані після забою тварин, відмивали у фізіологічному розчині, гомогенізували на холоді у PBS буфері (pH 7,4), з 1% розчином тритону X-100 у співвідношенні 1:40 та залишали при +4°C на 2 години, надалі гомогенат тканин центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15 хв. після чого надосадову рідину піддавали кріоконсервації в пластикових мікропробірках при -20°C (Lazorenko, and Izdepskyi, 2012).

В сироватці крові та гомогенатах копитної дерми визначали рівень антифосфоліпідних антитіл класів APHL IgG, APHL IgM методом твердо фазного імуноферментного ELISA аналізу, аутоантитіл до нативної, двохланцюгової дезоксирибонуклеїнової кислоти (dsDNA) та аутоантитіл до одностанцюгової, денатурованої дезоксирибонуклеїнової кислоти (ssDNA), а також антицитоплазматичних антитіл до нейтрофілів (ANCA) – автоматизованим імуноферментативним методом ELIA Phadia.

Уміст аутоантитіл до APHL, dsDNA, ssDNA та cANCA у тканинних зразках гомогенатів дерми копита розраховували з урахуванням співвідношення (тканина–PBS буфер).

Отриманий цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики з використанням параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень. Як видно з даних, наведених у таблиці 1, рівень APHL IgG і APHL IgM у сироватці крові коней із хронічним ламінітом зростає майже в 2,9 та 5,4 рази ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими тваринами, тоді як за гострого пододерматиту лише проявляє тенденцію до зростання, істотно не відрізняючись від референсних значень.

Вміст аутоантитіл до APHL (IgG, IgM), dsDNA та ssDNA в сироватці крові коней за гострих асептичних пододерматитів та хронічних ламінітів

Показник		Клінічно здорові, (n=10)	Гострий пододерматит, (n=10)	Хронічний ламініт, (n=8)
APHL, IgG, IU/ml	M±m	3,30±0,63	3,44±0,42	9,43±1,22 <i>p</i> <0,001
	lim	1,30-7,50	1,20-5,40	4,60-14,6
APHL, IgM, IU/ml	M±m	1,27±0,30	1,71±0,28	5,43±0,70 <i>p</i> <0,001
	lim	0,3-3,2	0,6-3,20	2,6-8,1
Антитіла до dsDNA, IU/ml	M±m	5,68±0,82	9,12±1,07 <i>p</i> <0,01	20,18±1,92 <i>p</i> <0,001
	lim	2,50-10,10	3,90-14,3	12,90-30,10
Антитіла до ssDNA, IU/ml	M±m	5,19±0,71	6,44±0,86	19,55±2,66 <i>p</i> <0,001
	lim	2,50-10,20	3,20-12,30	9,60-30,50

Примітка. *p* – порівняно з клінічно здоровими.

Концентрація APHL IgG і APHL IgM у гомогенатах копитної дерми за хронічного ламініту мала подібне спрямування до сироваткових значень, зростаючи відносно показника інтактних коней в 2,9 (*p*<0,002) та 2,8 (*p*<0,001) рази, відповідно. Водночас, перебіг гострого пододерматиту в коней, не супроводжувався істотним зростанням рівнів APHL IgG і APHL IgM, (1,2 та 1,1 рази, відповідно), що не мало статистично значимої різниці порівняно з показником клінічно здорових тварин, (табл.2).

Рівень аутоантитіл до dsDNA в сироватці крові коней із гострим пододерматитом зростає, відносно клінічно здорових тварин у 1,6 рази (*p*<0,01) а до ssDNA лише в 1,2 рази, без статистично вірогідної різниці відповідно.

Щодо тканинної концентрації аутоантитіл до dsDNA та ssDNA за гострого запалення дерми підошви, то показник лише мав тенденцію до зростання без вірогідної різниці порівняно з інтактними тваринами, зростаючи в 1,4 і 1,1 рази, відповідно.

Водночас, сироватковий рівень аутоантитіл до dsDNA та ssDNA за хронічного ламініту зазнає істотного

зростання майже в 3,6 та 3,8 рази (*p*<0,001), відносно показника клінічно здорових коней. Подібне спрямування мали й тканинні рівні аутоантитіл для обох типів DNA. Зокрема, для dsDNA це зростання в копитній дермі склало 3,4 рази (*p*<0,001), а для ssDNA – 4,4 рази (*p*<0,001), відповідно.

Відносно, рівнів ANCA, слід відмітити, що у клінічно здорових коней вони були відсутні в сироватці крові у 100% досліджуваних, тоді як за гострого пододерматиту позитивну реакцію виявлено в 20% а за хронічного перебігу в переважній більшості тварин – 62,5%.

Таким чином, за хронічного ламініту в коней, відбуваються істотні зміни в функціонуванні імунної системи, що пролонгує запальну реакцію та поглиблює структурні зміни в сполучнотканинному матриксі копитної дерми, тоді як за гострого асептичного пододерматиту, ці зміни є помірно вираженими, мають тенденційне спрямування і, очевидно, не відіграють ключової ролі в патогенетичних ланках гострого запалення.

Обговорення. Характерними імунобіологічними аспектами хронічного ламініту в коней є істотне

Таблиця 2

Вміст аутоантитіл до APHL (IgG, IgM), dsDNA та ssDNA в копитній дермі коней за гострих асептичних пододерматитів та хронічних ламінітів

Показник		Клінічно здорові, (n=10)	Гострий пододерматит, (n=10)	Хронічний ламініт, (n=8)
APHL, IgG, IU/ml	M±m	26,96±8,52	31,36±8,74	77,50±10,06 <i>p</i> <0,002
	lim	2,40-84,0	3,20-92,0	36,0-124,0
APHL, IgM, IU/ml	M±m	12,24±5,36	13,28±5,53	33,95±7,63 <i>p</i> <0,001
	lim	0,80-48,0	1,20-28,0	3,6-60
Антитіла до dsDNA, IU/ml	M±m	78,80±14,21	110,0±18,59	270,0±25,11 <i>p</i> <0,001
	lim	24,0-144,0	36,0-204,0	192,0-404,0
Антитіла до ssDNA, IU/ml	M±m	68,80±12,22	77,60±11,14	305,50±26,48 <i>p</i> <0,001
	lim	28,0-136,0	32,0-136,0	180,0-416,0

Примітка. *p* – порівняно з клінічно здоровими.

зростання рівнів APHL типів IgG і IgM, антитіл до нативної та денатурованої DNA, а також позитивна реакція більшості тварин на антицитоплазматичні антитіла до нейтрофілів (сANCA).

Антифосфоліпідні аутоантитіла (APHL) являють собою гетерогенну групу класів IgM, IgG виробляються проти антигенів структурних компонентів клітинної мембрани – фосфоліпідів (кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидної кислоти), зв'язуючись з якими у присутності бета-2-глікопротеїну, призводять до порушення синтезу ендотеліоцитами простагландинів і тромбоксану та функції тромбоцитів із змінами їх здатності до агрегації, активуючи процеси зсідання крові, що може призвести до утворення тромбів (Miyakis, et al., 2006; Ortel, 2012; Merashli, et al., 2017).

Результати проведених досліджень, виявили істотне зростання рівня APHL за хронічного ламініту, як в сироватці крові, так і в копитній дермі, що, очевидно поглиблює перебіг запальної реакції та ішемічні зміни дермальних ламел.

Слід відмітити, що за хронічного ламініту, поряд із зростанням рівня APHL, копитна дерма втрачає фосфоліпідні та тригліцеридні ліпідні комплекси, рівень яких істотно знижується порівняно із клінічно здоровими кінцями, тоді як за гострого запалення їх вміст, навпаки, зростає.

Зокрема, за результатами атомно-адсорбційної мас-спектрометрії копитної дерми коней при хронічному ламініті, відмічається зростання піків квазімолекулярних іонів фосфорилхоліну (m/z 184), холестеролу (m/z 370), залишків пальмітинової кислоти (m/z 551), пальмітинової та олеїнової кислот (m/z 578), олеїнової та стеаринової кислот (m/z 606), проте за гострого запалення зазначені піки істотно перевищують (Lazorenko, 2011).

Подібна тенденція, може бути визначена як посилення елімінації фосфоліпідних комплексів за дії APHL в умовах хронічного ламініту та відсутності антифосфоліпідного пресингу при гострому пододерматиті.

В процесі розвитку багатьох патологічних станів відбувається сенсibiliзація лімфоцитів до власних білків організму та синтез аутоантитіл, спрямованих проти антигенів компонентів клітинних ядер та цитоплазми. Утворені імунні комплекси аутоантиген-аутоантитіло, депонуються на базальних мембранах різних тканин, а також судин, що входять до складу їх мікроциркуляторного русла, активують систему комплементу і ініціюють запалення і альтеративні зміни сполучної тканини, з підвищенням лизосомальної активності та вивільненням медіаторів запалення.

Останнім часом виникає зацікавленість дослідників до вивчення процесів пошкодження нуклеарних клітинних антигенів при запаленні з посиленням утворенням антитіл до нативної, двохранцюгової дезоксирибонуклеїнової кислоти (dsDNA) та протеїнової складової нуклеосоми (ssDNA).

Сумарні аутоантитіла до dsDNA є одним із видів антинуклеарних антитіл проти структур ядра клітини, тоді як антигенами для анти-ssDNA, виступають азотисті основи, нуклеозиди та нуклеотиди в її складі. Вони виявляються

при різних патологічних станах сполучної тканини та мікровазулітах (Sun, et al., 2000; Yung, et al., 2010).

Модифікація dsDNA із збільшенням її імуногенності в умовах хронічного запалення, відбувається за рахунок активних форм кисню, що продукується фагоцитуючими клітинами, тоді як ssDNA з'являється при апоптозі та некрозі клітин (Blount, et al., 1992).

За хронічного ламініту в коней відбувається істотне зростання рівня аутоантитіл до dsDNA та ssDNA як у сироватці крові, так і у гомогенатах копитної дерми, що, очевидно може бути пов'язане із формуванням запальної реакції з аутоімунним компонентом та посиленням апоптозом клітин копитної дерми, оскільки відповідно до зростання анти-ds(ss)DNA, попередніми нашими дослідженнями було встановлено підвищення рівня антитіл до модифікованого цитрулінованого віментину, (Lazorenko, and Izdepskyi, 2012).

Окрім цього, в сироватці крові коней був виділений аніонний білок, що здатен специфічно реагувати з dsDNA, але значно меншою мірою зв'язуватись з ssDNA і не реагувати з монодезоксирибонуклеотидами, гомополірибонуклеотидами або дуплексами гомополірибонуклеотидів (Thoburn, et al., 1972).

Ряд авторів пов'язує активний синтез аутоантитіл до dsDNA та ssDNA з індукцією стресу ендоплазматичного ретикулуму в умовах хронічного запалення (Kaneko, et al., 2003; Zhang, and Kaufman, 2008).

Ендоплазматичний ретикулум являє собою велику мембранну органелу, що відіграє найважливішу роль у життєзабезпеченні еукаріотичної клітини, через синтез та модифікацію білків, буферизацію кальцію, участь в утворенні внутрішньоклітинних мембран, а також бере участь в багатьох сигнальних шляхах, що регулюють експресію генів та апоптоз (Todd, et al., 2008).

Мембрана ендоплазматичного ретикулуму становить єдине ціле з оболонкою клітинного ядра, а його порожнина відкривається безпосередньо в перинуклеарний простір, що сприяє контакту сигнального апарату ретикулуму з генетичним матеріалом (Todd, et al., 2008; Zhang, and Kaufman, 2008).

Було показано, що індукований гомоцистеїном білок ендоплазматичного ретикулуму в умовах запалення, здатен зв'язуватися з антитілами до dsDNA і є потенційним антигеном, що запускає анти-dsDNA відповідь (Hirabayashi et al., 2007; Hirabayashi, et al., 2010).

ANCA – комплекс антицитоплазматичних антитіл різних класів до компонентів цитоплазматичних гранул нейтрофілів та моноцитів, де головними антигенними мішенями стають лізосомальна протеїназа і мієлопероксидаза та здатні викликати некротичні васкуліти (Gilligan, et al., 1996).

Mallolas, et al., 2000 припускають, що ANCA можуть зв'язуватися з антигенами нейтрофілів, які зазнали апоптозу, а антигени-мішені для цих антитіл, розташовані в цитоплазмі нейтрофілів, транслокуються на зовнішню поверхню мембрани клітин і можуть стимулювати продукцію ANCA.

У більшості коней з хронічними ламінітами було виявлено позитивну реакцію на наявність ANCA в сироватці

крові, що, очевидно, пов'язане з наявністю хронічного віскуліту в ламінарній дермі копит.

Окрім цього, комплекси ANCA з антигенами цитоплазми гранулоцитів, являють собою істотний імуногенний матеріал та здатні посилювати запальну реакцію (Kallenberg, et al., 1994).

Висновки.

1. За хронічного ламініту в коней рівень APHL класів IgM зростає в сироватці крові та гомогенатах копитної дерми до $5,43 \pm 0,70$ IU/ml та $33,95 \pm 7,63$ IU/ml, відповідно, а для класу IgG до $9,43 \pm 1,22$ IU/ml в сироватці крові та до $77,50 \pm 10,06$ IU/ml.

2. Рівень аутоантитіл до dsDNA та ssDNA в сироватці крові коней з хронічним ламінітом підвищується до значень $20,18 \pm 1,92$ IU/ml і $19,55 \pm 2,66$ IU/ml, проти

$5,68 \pm 0,82$ IU/ml і $5,19$ IU/ml у клінічно здорових тварин, відповідно.

3. Концентрація аутоантитіл до dsDNA та ssDNA в гомогенатах копитної дерми коней за хронічного ламініту зростає до $270,0 \pm 25,11$ IU/ml і $305,50 \pm 26,48$ IU/ml, проти $78,80 \pm 14,21$ IU/ml і $68,80 \pm 12,22$ IU/ml у клінічно здорових тварин, відповідно.

4. Сироваткові антицитоплазматичні антитіла ANCA, у клінічно здорових коней не виявлялися у 100% тварин, тоді як за гострого пододерматиту позитивна реакція виявлена в 20%, а за хронічного ламініту в 62,5% випадків.

Перспективою подальших досліджень, є дослідження функціонування імунної системи та патогенетичних механізмів формування імунозалежного запалення за хронічних ламінітів у коней.

Бібліографічні посилання:

1. Baxter, G.M. (1999). Aggiornamenti clinico-terapeutici sulla laminitis equina. *Equine laminitis*. Ippologia, 10, 5–31.
2. Blount, S., Griffiths, H.R., Staines, N.A., Lunec, J. (1992). Probing molecular changes induced in DNA by reactive oxygen species with monoclonal antibodies. *Immunology Letters*, 34, 115–126. DOI: 10.1016/0165-2478(92)90237-I
3. Carter, R.A., Engiles, J.B., Megee, S.O., Senoo, M., Galantino-Homer, H.L. (2011). Decreased expression of p63, a regulator of epidermal stem cells, in the chronic laminitic equine hoof. *Equine veterinary journal*, 43(5), 543–551.
4. Faleiros, R.R., Stokes, A.M., Eades, S.C., Kim, D.Y., Paulsen, D.B., Moore, R.M. (2004). Assessment of apoptosis in epidermal lamellar cells in clinically normal horses and those with laminitis. *Am J Vet Res*, 65(5), 578–585.
5. French, K.R. (2004). Equine laminitis: cleavage of laminin 5 associated with basement membrane dysadhesion. *Equine vet. J*, 36, 242–247.
6. Gilligan, H.M., Bredy, B., Brady, H.R., Hubert, M.J., Slayter, H.S. (1996). Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J. Exp. Med*, 184 (6), 2231–2241.
7. Hirabayashi, Y., Oka, Y., Tada, M., Takahashi, R., Ishii, T. (2007). A potential trigger of nephritogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis. *Ann NY Acad Sci*, 1108, 92–95.
8. Hirabayashi, Y., Oka, Y., Ikeda, T., Fujii, H., Ishii, T., Sasaki, T. (2010). The endoplasmic reticulum stress-inducible protein, Herp, is a potential triggering antigen for anti-DNA response. *J Immunol*, 184, 3276–3283.
9. Johnson, P.J., Wiedmeyer, C.E., LaCarrubba, A., Ganjam, V.K., Messer, N.T. (2010). Laminitis and the equine metabolic syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract*, 26, 239–255.
10. Johnson, P.J., Ganjam, V.K., Slight, S.H., Kreeger, J.M., Messer, N.T. (2004). Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in equine laminitis. *Equine Vet J*, 36(1), 41–45.
11. Kaneko, M., Niinuma, Y., Nomura, Y. (2003.) Activation signal of nuclear factor-kappa B in response to endoplasmic reticulum stress is transduced via IRE1 and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2. *Biol Pharm Bull*, 26, 931–935.
12. Kallenberg, C.G., Brouwer, E., Weening, J.J., Tervaert, J.W. (1994). Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int*, 46 (1), 1–15.
13. Kuwano, A., Ueno, T., Katayama, Y., Nishiyama, T., Arai, K. (2005). Unilateral basement membrane zone alteration of the regenerated lamellar region in equine chronic laminitis. *J Vet Med Sci*, 67(7), 685–691.
14. Lazorenko, A.B. (2012). Rol фактору некрозу кувхлын та модыфікованого тсытрulinovanoho vimentynu v rozvytku imunozezhnoho zapalennia spoluchnotkanyynykh utvoren kopyt u konei [Tumor necrosis factor and the modified citrullinated vimentin in developing immunodependent inflammation of connective tissue formations of the horses' hoofs]. *Vet. medycyna Ukrainy*, 1, 27–29 [in Ukrainian].
15. Lazorenko, A.B. (2011). Zminy lipidnoho spektru klitynyykh membran kopytnoi dermy za aseptychnoho yii zapalennia v konei [Lipids metabolism spectrum of cellular membranes of hoof derma at its aseptic inflammation for horse]. *Visnyk Sumsk. natsion. ahrar. un-tu*, 1 (28), 102–105 [in Ukrainian].
16. Lecchi, C., Dalla, C., Lebelt, D., Ferrante, V., Canali, E., Cecilian, F. (2018). Circulating miR-23b-3p, miR-145-5p and miR-200b-3p are potential biomarkers to monitor acute pain associated with laminitis in horses. *Animal*, 12(2), 366–375.
17. Morgan, S.J., Grosenbaugh, D.A., Hood, D.M. (1999). The pathophysiology of chronic laminitis. Pain and anatomic pathology. *Vet. Clin. Equine Pract*, 15, 395–417.
18. Moore, R.M. (2010). Vision 20/20 – conquer laminitis by 2020. *J Eq Vet Sci*, 30(2), 74–76.
19. Merashli, M., Alves, J., Ames, P. (2017). Clinical relevance of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 46, 615–624. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.004.
20. Marcato, P.S., Perillo, A. (2020). Equine laminitis. New insights into the pathogenesis. *Large Animal Review*, 26, 353–363.
21. Miyakis, S., Lockshin, M., Atsumi, T. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 4, 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
22. Mallolas, J., Esteve, M., Rius, E., Cabré, E., Gassull, M.A. (2000). Antineutrophil antibodies associated with ulcerative colitis interact with the antigen(s) during the process of apoptosis. *Gut*, 47 (1), 74–78. DOI: 10.1136/gut.47.1.74

23. Ortel, T.L. (2012). Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. *Am J Hematol*, 87(1), 75–81. DOI: 10.1002/ajh.23196.
24. Pollitt, C.C. (1994). The basement membrane at the equine hoof dermal epidermal junction. *Equine vet. J.*, 26, 399–407. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04410.x.
25. Pollitt, C.C., Daradka, M.P. (1998). Equine laminitis basement membrane pathology: loss of type IV collagen, type VII collagen and laminin immunostaining. *Equine vet. J.*, 30, 139–144. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1998.tb05133.x.
26. Steelman, S.M., Chowdhary, B.P. (2012). Plasma proteomics shows an elevation of the anti-inflammatory protein APOA-IV in chronic equine laminitis *BMC. Veterinary Research*, 8, 179.
27. Sun, K.H., Yu, C.L., Tang, S.J., Sun, G.H. (2000). Monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody stimulates the expression and release of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis. *Immunology*, 99, 352–360. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00970.x.
28. Thoburn, R., Hurvitz, I., Kunkel, H. (1972) A DNA-Binding Protein in the Serum of Certain Mammalian. *Proc Natl Acad Sci USA*. 69(11), 3327–3330. DOI: 10.1073/pnas.69.11.3327
29. Todd, D.J., Lee, A.H., Glimcher, L.H. (2008). The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 8, 663–674. DOI: 10.1038/nri2359.
30. Wagner, I.P., Rees, C.A., Dunstan, R.W., Credille, K.M., Hood, D.M. (2003). Evaluation of systemic immunologic hyperreactivity after intradermal testing in horses with chronic laminitis. *Am J Vet Res*, 64(3), 279–283. DOI: 10.2460/ajvr.2003.64.279.
31. Yung, S., Cheung, K., Zhang, Q., Chan, T. (2010). Anti-dsDNA antibodies bind to mesangial annexin II in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 21, 1912–1927. DOI: 10.1681/ASN.2009080805.
32. Zhang, K., Kaufman, R. (2008). From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*, 454, 455–462. DOI: 10.1038/nature07203.

Lazorenko A. B., Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Bondarenko I. V., Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Musiienko Yu. V., Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Changes in the levels of autoantibodies to cellular phospholipids, cytoplasm of neutrophils and nuclear antigens during chronic laminitis in horses

Pathogenetic mechanisms involved in the development of laminitis differ based on theories based on inflammatory, vascular, enzymatic, metabolic, or traumatic factors. Regarding the two mechanisms that have enjoyed great favor in the past, i.e., inflammation and digital vascular dysfunction, there is debate as to which is primary or whether they are interdependent and of simultaneous onset, implying that the microcirculation in the distal phalanx always plays a critical role in initiating laminitis. According to the latest studies, in chronic laminitis, in certain hyperreactive areas of the dermal lamellae, episodes of subclinical course and exacerbations occur after exposure to antigenic stimulation from vaccinations or environmental allergens, as well as autoimmune components of the inflammatory reaction, which enhances the induction of chemokines for neutrophils, which prolongs inflammation and immunological hyperreactivity.

The aim of our research was to determine the levels of autoantibodies to phospholipids, deoxyribonucleic acid, cytoplasm of neutrophils as markers of chronic immune-dependent inflammation of connective tissue and microcirculatory bed in blood serum and hoof skin homogenates in acute pododermatitis and chronic laminitis. The material for the research was blood serum, as well as fragments of the foliar and papillary base of the hoof skin of horses without orthopedic pathology, with acute aseptic pododermatitis and chronic laminitis. In order to increase informativeness, blood for the study was collected from the regional veins of the respective limbs – the subcutaneous vein of the forearm (thoracic limb) and the subcutaneous vein of the lower leg (pelvic limb). Samples of hoof dermis were washed in physiological solution, homogenized in the cold in RVS buffer (pH 7.4), with a 1% solution of Triton X-100 in a ratio of 1:40 and left at +4°C for 2 hours, then the tissue homogenate was centrifuged at 3000 rpm. within 15 min. after which the supernatant was subjected to cryopreservation. In blood serum and hoof dermis homogenates, the level of antiphospholipid antibodies of the APHL IgG, APHL IgM classes was determined by the method of solid-phase immunoenzymatic ELISA analysis, autoantibodies to native, double-stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA) and autonuclear antibodies to single-stranded, denatured deoxyribonucleic acid (ssDNA), as well as anticytoplasmic anti-neutrophil antibodies (ANCA) – automated immunoenzymatic method ELIA Phadia. The content of autoantibodies to APHL, dsDNA, ssDNA and cANCA in tissue samples of hoof dermis homogenates was calculated taking into account the ratio (tissue–RVS buffer). It was established that with chronic laminitis in horses, the level of APHL classes of IgM increases in blood serum and hoof dermis homogenates to 5.43±0.70 IU/ml and 33.95±7.63 IU/ml, respectively, and for the IgG class to 9.43±1.22 IU/ml in blood serum and up to 77.50±10.06 IU/ml. The level of autoantibodies to dsDNA and ssDNA in the blood serum of horses with chronic laminitis increases to the values of 20.18±1.92 IU/ml and 19.55±2.66 IU/ml, against 5.68±0.82 IU/ml and 5.19 IU/ml in clinically healthy animals, respectively. The concentration of autoantibodies to dsDNA and ssDNA in hoof dermis homogenates of horses with chronic laminitis increases to 270.0±25.11 IU/ml and 305.50±26.48 IU/ml, against 78.80±14.21 IU/ml and 68,80±12.22 IU/ml in clinically healthy animals, respectively. Serum anticytoplasmic ANCA antibodies in clinically healthy horses were not detected in 100% of animals, while a positive reaction was detected in 20% of cases of acute pododermatitis, and in 62.5% of cases of chronic laminitis. The perspective of further research is the study of the functioning of the immune system and the pathogenetic mechanisms of the formation of immune-dependent inflammation in chronic laminitis in horses.

Key words: APHL IgM, APHL IgG, dsDNA, ssDNA, ANCA, blood serum, hoof dermis, laminitis, horses.

АНАЛІЗ СТІЙКОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ ЗБУДНИКА САЛЬМОНЕЛЬОЗУ, ВИДІЛЕНОГО ВІД ПТИЦІ

Лівощенко Людмила Павлівна

кандидат ветеринарних наук, доцент
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0002-3735-3091
ludalivoshhenko@gmail.com

Лівощенко Євгенія Михайлівна

кандидат ветеринарних наук, доцент
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0001-5826-4824
evglivoshhenko@gmail.com

*Сальмонела є убиквітарним збудником, що викликає захворювання у людей і тварин. Сальмонельоз, як харчова токсикоінфекція, є соціальноекономічною проблемою беручи до уваги те, що споживання контамінованих збудником продуктів харчування призводить до спалаху захворювання людей. У всьому світі нетифозні сальмонели є поширеною причиною бактеріального ентериту у людей. В Україні щорічно реєструється приблизно 10 000 випадків захворювання людей на сальмонельоз, що становить 16-22 % випадків на 10 тис. населення за рік. Поширеність та серотипи сальмонели можуть значно відрізнятися між місцевостями, районами, регіонами та країнами, а отже, виділення та ідентифікація серотипів сальмонели, отриманих від людей і птиці, необхідна для розробки програми контролю цієї хвороби в даній області. Протягом чотирьох річного періоду дослідження відібрано 84 зразків м'яса від різних видів птиці. Проведена ідентифікація виділених збудників шляхом посіву на штучні середовища. Серотип збудника підтверджувався реакцією аглютинації на предметному склі. Визначено дві серогрупи сальмонел: серогрупа В (n=11) та серогрупа D (n=14), в які входили три серотипи сальмонел: *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. galinarum*. У досліджених зразках відсоток *S. enteritidis* виявився найвищим і становив 13,09. У м'ясі курей становила *S. enteritidis* 7,84%, *S. typhimurium* – 3,9 %. У м'ясі качок відсоток позитивних проб *S. typhimurium* і *S. enteritidis* виявився рівним 13,63, тоді як у м'ясі гусей таких було більше – 16,6% і 33,33% відповідно до названих сероваріантів збудника. Залежно від району де проводили відбір проб м'яса від птиці спостерігається певна різниця у рівні виділення збудника. У зразках, відібраних в Сумському районі, відсоток позитивних виявилися найвищим – 36,84. При аналізі наявності сальмонел в різних ланках їх циркуляції встановлено високий показник патогену в птахопродуктах власного подвір'я (39,13%). Випробування антимікробної резистентності показало, що сальмонели, виділені із дослідних зразків м'яса, виявилися стійкими до хлорамфеніколу у 44,0% випадків, і були чутливими до імipенем/циластатин та левофлораксацину. До того ж 24,0% штамів продемонстрували резистентні до деяких препаратів.*

Ключові слова: Сальмонела; серотипування; чутливість до антибіотиків; безпека харчових продуктів.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.10>

Вступ. Сальмонела є убиквітарним збудником, що викликає захворювання у людей і тварин. Сальмонельоз, хвороба, яка поширена в усьому світі. Щорічно в Україні реєструється приблизно 10000 випадків захворювання людей на сальмонельоз, що становить 16-22% випадків на 100 тис. населення за рік (Yang et al. 2018; Ehuwa et al., 2022; Wang et al., 2022). Сальмонельоз – харчова токсикоінфекція є соціальноекономічною проблемою беручи до уваги те, що споживання контамінованих збудником продуктів харчування призводить до спалаху захворювання людей. У людей сальмонельоз має дві форми перебігу: гастроентериту – слабо вираженого харчового отруєння і так званої кишкової лихоманки, що проявляється як серйозна системна інфекція (Abatcha et al., 2018; Abd-Elghany et al., 2018). Для лікування останньої форми сальмонельозу необхідне використання антибіотиків. Крім того, сальмонельоз призводить до значних втрат поголів'я тварин і птиці. У більшості видів сільськогосподарських тварин сальмонела викликає клінічно невиражену форму інфекцію різної тривало-

сті. Такі тварини можуть слугувати джерелом розповсюдження інфекції для інших тварин і бути причиною харчової токсикоінфекції людини. В останньому випадку це може статися, коли м'ясо чи яйця або продукти вироблені з них потрапляють у харчовий ланцюг, викликаючи зараження їжі. Переважна більшість людей інфікуються сальмонелою через харчові продукти. Найважливішим харчовим патогеном для людини є *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) і *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Поширеність та серотипи сальмонели можуть значно відрізнятися між місцевостями, районами, регіонами та країнами, а отже, виділення та ідентифікація серотипів сальмонели, отриманих від людей і птиці, необхідна для розробки програми контролю цієї хвороби в даній області.

Першим і основним методом лікування сальмонельозної інфекції є антимікробна терапія. Однак через неправильне використання антибіотиків, як у медицині, так і у тваринництві, призвело до утворення штамів сальмонел з підвищеною резистентністю до антимікроб-

них препаратів, що стало значною проблемою в терапії низки бактеріальних інфекцій (Abatcha et al., 2018; Abd-Elghany et al., 2018). Щорічно сальмонела викликає близько 93 мільйонів випадків гастроентериту та 155000 смертей у всьому світі (Hosseini et al., 2018). Передбачається, що до 2050 року стійкі до антибіотиків збудники стануть причиною близько 10 мільйонів смертей, і ВООЗ запропонувала розпочати постантибіотичну еру (Awang et al., 2018; Yang et al., 2018).

Метою цієї роботи було виділення збудника сальмонельозу із м'яса місцевих порід птиці та дослідження статусу резистентності його до найчастіше використовуваних антибіотиків.

Матеріали і методи досліджень.

Робота виконувалася протягом 2019 – 2022 р.р. на базі Сумського НАУ та приватних птахогосподарств Сумської області. В роботі використали епізоотологічний, клінічний, патоморфологічний, бактеріоскопічний, бактеріологічний, серологічний, статистичний методи дослідження.

Мікробіологічні дослідження проводили відповідно до «Ветеринарно-санітарної експертизи харчових продуктів в Україні: Нормативні документи»; «Інструкції з профілактики та ліквідації сальмонельозу птиці», від 2010 року за № 774/18069, додаток до п. 1.4 Програми контролю сальмонельозу птиці в Україні на 2009-2013 рр.; «Порядку відбору зразків, проведення лабораторних досліджень та здійснення термінових повідомлень (va147453-09); Методичних рекомендацій «Методи виділення та ідентифікації сальмонел» наказ №425 від 24.05.2013.

Поживні середовища. Для проведення бактеріологічних досліджень були використані МПБ, 2%-вий та 0,25%-

вий МПА, агару Ендо, Левіна, середовища Гісса, Сімонса, Сабуро, Кітта – Тароці, вісмут – сульфідний агар.

Діагностичні сироватки, антигени. Лікарські засоби. В роботі було використано лікарські препарати різних фармацевтичних груп та призначення – ампіцилін, імipенем/циластатин, гентаміцин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, тетрациклін, хлорамфенікол, триметоприм / сульфаметоксазол.

Результати. В результаті проведеного моніторингу продуктів агропродуктових ринків, супермаркетів, продукції власного подвір'я, міні-маркетів / роздрібних магазинів, що розташовані в міській та сільській місцевості в Шосткинському, Конотопському, Сумському, Роменському районах Сумської області, протягом 2019-2022 р.р. відібрано і досліджено 84 проби сирого м'яса птиці, що включали м'ясо: куряче – 51 частина, качине – 22 частини, гусяче – 1 частина, голубине – 1 частин від загальної кількості відібраних проб (табл.1).

На підставі проведеного серотипування 84 зразків м'яса, відібраних від різних видів птиці, установлені три серотипи сальмонел: *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. galinarum*. У досліджених зразках відсоток *S. enteritidis* виявився найбільшим і становив 13,09;

S. typhimurium і *S. galinarum* установлені у рівних частинах, що складало 8,33% від загальної кількості досліджених проб (табл. 2).

При аналізі зустрічаємості сальмонел у різних видів птиці установлено, що у м'ясі курей переважно виявляти *S. galinarum* – 11,76% від загальної кількості зразків, тоді як *S. typhimurium* становила 3,92%, а *S. enteritidis* – 7,84%. У качиному м'ясі *S. galinarum* виділена у 4,54% випадків. У м'ясі качок відсоток позитивних проб *S. typhimurium* і

Таблиця 1

Розподіл проб за видом птиці

Вид птиці № господарства	Кури	Качка	Гуси	Голуб	Всього
2	15	8	2	1	26
3	11	6	1	2	20
4	8	2	1	0	11
Разом	51	22	6	5	84

Таблиця 2

Серотипи сальмонел в різних видах м'яса

Серотип		<i>S. typhimurium</i>		<i>S. enteritidis</i>		<i>S. galinarum</i>		Всього		
		із них позитивних						від загально досліджених		від позитивних
Вид птиці	Досліджено, Проб	Проб	%	Проб	%	Проб	%	Проб	%	%
Кури	51	2	3,92	4	7,84	6	11,76	12	14,28	23,52
Качка	22	3	13,63	3	13,63	1	4,54	7	8,33	31,81
гуси	6	1	16,6	2	33,33	0	0	3	3,57	50,0
Голуб	5	1	20,0	2	40,0	0	0	3	3,57	60,0
Всього	84	7	8,33	11	13,09	7	8,33	25	29,76	

S. enteritidis виявився рівним 13,63, тоді як у м'ясі гусей таких було більше – 16,6% і 33,33% відповідно до названих сероваріантів збудника. У пробах від гусей і голубів *S. galinagum* не виявлена. Голубине м'ясо мало найвищі показники по виділенню *S. typhimurium* і *S. enteritidis*, що дорівнювалося 20,0% і 40,0%.

Залежно від району де проводили відбір проб м'яса від птиці спостерігається певна різниця у рівні виділення сальмонел (табл.3). У зразках, відібраних в Сумському районі із 38 проб 14 виявилися позитивними, що склало 36,84%.

У Конотопському районі таких установлено 14 зразків – 29,63%.

Менший відсоток позитивних у Роменському і Охтирському районах – 16,67 і 14,28 відповідно названих районів.

При аналізі наявності сальмонел в різних ланках їх циркуляції установлено, що на аграрному ринку із 84 зразків сирого м'яса виділено 9 сальмонелопозитивних проб, що склало 34,61%, тоді, як із продуктів власного подвір'я виділено також 9 позитивних проб, що дорівнювало 39,13%.

При дослідженні м'ясної продукції птахівництва із міні-маркетів/роздрібних магазинів було виділено 4 позитивні зразки сальмонел, рівень виявлення склав 17,39%. Три проби м'яса птиці із супермаркетів містили збудника сальмонельозу, що складало 25,0% (табл 4).

Таблиця 3

Виявлення сальмонели в різних областях відбору проб

Різні зони відбору проб (район)	Кількість зразків	Із них позитивних	
		Проб	%
Конотопський	27	8	29,63
Сумський	38	14	36,84
Роменський	12	2	16,67
Охтирський	7	1	14,28

Таблиця 4

Виявлення сальмонел в різних ланках циркуляції (n = 25)

Різні циркуляційні ланки	Кількість проб / набір	Рівень позитивних	
		Проб	%
Аграрний ринок	26	9	34,61
Продукція власного подвір'я	23	9	39,13
Міні-маркетів/роздрібні магазини	23	4	17,39
Супермаркет	12	3	25,0
Всього	84	25	29,78

В подальшому при дослідженні резистентності виділених штамів сальмонел до антибіотиків нами установлена значні коливання в чутливості до лікарських препаратів (табл. 5). Відповідно до даних таблиці 5 ступінь резистентності до тетрацикліну (9/25) і триметоприм / сульфаметоксазол (9/25) становила 36,0% відносно кожного із названих препаратів. Резистентність виділених проб сальмонели до хлорамфенікол (11/25) сягала

44,0% відповідно до кожного препарату. До гентаміцину і ципрофлоксацину виділено по три зразки, які містили збудника сальмонельозу (3/25) що складало 12% відповідно до указаних лікарських препаратів.

В досліджуваних зразках не установлено резистентних сальмонел до іміпенем/циластатину і левофлоксацину.

В досліджуваних зразках не установлено резистентних сальмонел до іміпенем/циластатину і левофлоксацину.

Таблиця 5

Статус резистентності виділених штамів сальмонел до антибіотиків (n = 25)

Назва антибіотика	Рівень резистентності до антибіотиків			
	Резистентні		Чутливі	
	Кількість проб	%	Кількість проб	%
Ампіцилін	8	32,0	17	68,0
Іміпенем /циластатин	0	0,0	25	100,0
Гентаміцин	3	12,0	22	88,0
Ципрофлоксацин	3	12,0	22	88,0
Левофлоксацину	0	0,0	25	100,0
Тетрациклін	9	36,0	16	64,0
Хлорамфенікол	11	44,0	14	56,0
Триметоприм / сульфаметоксазол	9	36,0	16	64,0

Із 25 сальмонеллопозитивних проб 6 зразків були мультирезистентними. Рівень резистентності до досліджуваних антибіотиків становив 24,0% (6/25) (табл. 6).

Таблиця 6

Мультирезистентність сальмонел до антибіотиків (n = 6)

Антибіотики	Мультирезистентних	
	Кількість	Проб
	2	3
	3	2
	4	1
		%
		50,0
		33,4
		16,7

Обговорення. З постійним підвищенням рівня життя людей м'ясна їжа стала основним джерелом білка. Патогенні бактерії можуть потрапляти у м'ясо після забою, обробки, транспортування, зберігання, що призведе до зараження харчових продуктів, тому постійний моніторинг сальмонели в м'ясі буде досить ефективним і запобігатиме спалахам захворювань харчового походження.

Нашими дослідженнями було ідентифіковано дві серогрупи сальмонел: серогрупа B і серогрупа D. Причому представники серогрупи D реєструвалися частіше, зокрема, *S. enteritidis* – 13,09%, *S. galinarum* – 8,33%. Сальмонели серогрупи B, до яких відноситься *S. typhimurium*, виділено 8,33%. Найчастішим ізольованим серотипом був *S. typhimurium* (n=11). Про подібні результати раніше повідомлялося в роботах вчених із Англії (Amajoud et al., 2017; Paniel et al., 2019). Насправді епідеміологічні дані показали, що розподіл за серотипуванням сальмонели у людей відрізняється в різних географічних регіонах. Ряд дослідників повідомляють, що *S. enteritidis* є домінуючим серотипом на півночі Китаю, навпаки, *S. typhimurium* частіше виділяли на півдні Китаю (Singh et al., 2018; Yang et al., 2018; Yang et al. 2019).

Незважаючи на те, що серогрупа B була домінуючою в усіх вікових групах, діти віком <3 років частіше були інфіковані серогрупою B, особливо *S. typhimurium*. Це може бути пов'язано з рухливістю дітей, як-от повзання, торкання або кусання іграшок/їжі, яку впустили та підняли з підлоги, що збільшує можливість передачі інфекції сальмонелою від забруднених сальмонелою матеріалів людям (Raji et al., 2021; Zakaria et al., 2022).

Широке використання антибіотиків призвело до виникнення резистентних штамів бактерій, що є проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Ампи-

цилін, хлорамфенікол і сульфаметоксазол/триметоприм протягом тривалого часу вважалися потужними антимікробними препаратами, що використовувалися для лікування сальмонельозу з тяжким перебігом (Ferrari et al., 2022; Ehuwa et al., 2022; Park et al., 2022). У наших дослідженнях резистентність до ампіциліну, хлорамфеніколу та сульфаметоксазолу/триметоприму становила 32,0%, 35,29% та 36,0% відповідно. Ряд вчених в своїх дослідженнях виявили, що указані протимікробні препарати стали менш ефективними через розвиток резистентності (Ferrari et al., 2019; Khalid et al., 2020; Yang, et al., 2020). Нами також встановлено, що штамми сальмонел, виділені із м'яса місцевих порід птиці мали низький рівень резистентності до фторхінолонів (3,92% для ципрофлоксацину та 0% для левофлоксацину), що не узгоджується з даними, повідомленими раніше в дослідниками із Японії (Sun et al., 2021; Wong et al., 2018). Це може бути пов'язано з тим, що фторхінолони рідко застосовувалися у дітей через токсичність для суглобів (Hobbs et al., 2019; Singh et al., 2018). Подібним чином, у дослідженні, проведеному в США, поширеність резистентності до ципрофлоксацину серед ізолятів становила 12,0 % (Wong et al., 2018).

Шість штамів виявилися стійкі до більш ніж двох антимікробних агентів. Їх віднесли до мультирезистентних штамів. Як стверджують Murakami K. et al., мультирезистентні штамми частіше зустрічаються у пацієнтів, інфікованих сальмонелами, стійкими до антимікробних препаратів, ніж у пацієнтів із нечутливою інфекцією (Murakami et al., 2017). Едвард Кокс (директор Управління антимікробних продуктів FDA в Центрі оцінки та дослідження ліків) сказав, що будь-яке використання антибіотиків, навіть необхідне терапевтичне, може сприяти розвитку резистентних бактерій. Тому необхідно уникати надмірного використання антибіотиків і зменшувати появу стійких до антибіотиків штамів бактерій (Murakami et al., 2017; Wang et al., 2021).

Висновки. М'ясо птиці може бути джерелом збудника сальмонельозу. Поширеність і сероваріанти сальмонели в м'ясі птиці залежить від регіону. 24,0% ізолятів сальмонели, виділених із м'яса птиці, виявляли стійкість до антимікробних препаратів. Використання антимікробних препаратів в харчовому ланцюзі птиці призводить до появи резистентних до антибіотиків рас сальмонел, що є серйозною проблемою для забезпечення харчовими продуктами людей.

Бібліографічні посилання:

1. Abatcha, M.G.; Effarizah, M.E.; Rusul, G. Prevalence. (2018). Antimicrobial resistance, resistance genes and class 1 integrons of salmonella serovars in leafy vegetables, chicken carcasses and related processing environments in malaysian fresh food Markets. Food control, 91, 170–180. DOI:10.1016/j.foodcont.2018.02.039
2. Abd-Elghany, S.M.; Sallam, K.I.; Abd-Elkhalek, A.; Tamura, T. Occurrence. (2015). Genetic Characterization and Antimicrobial Resistance of Salmonella isolated from chicken meat and giblets. Epidemiol. infect. 143, 997–1003 DOI:10.1017/S0950268814001708.
3. Amajoud, N.; Bouchrif, B.; El Maadoudi, M.; Skalli Senhaji, N.; Karraouan, B.; El Harsal, A.; El Abrini, J. (2017). Prevalence, serotype distribution, and antimicrobial resistance of Salmonella isolated from food products in Morocco. J. Infect. Dev. Ctries. 11, 136–142. doi: 10.3855/jidc.8026.
4. Awang, M.S.; Bustami, Y.; Hamzah, H.H.; Zambry, N.S.; Najib, M.A.; Khalid, M.F.; Aziah, I.; Manaf, S.A. (2021). Advancement in Salmonella detection methods: from conventional to electrochemical-based sensing detection. biosensors. 11, 346. doi: 10.3390/bios11090346.

5. EFSA (European Food Safety Authority); ECDC (European Centre for disease prevention and control). (2017). The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA J.* 15, 4694. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4557180>
6. Ehuwa, O.; Jaiswal, A.K.; Jaiswal, S. (2022) *Salmonella*. Food safety and food handling practices. *Foods*. 10, 907. <https://doi.org/10.3390/foods10050907>.
7. Ferrari, R.G.; Rosario, D.K.A.; Cunha-Neto, A.; Mano, S.B.; Figueiredo, E.E.S.; Conte-Junior, C.A. (2019). Worldwide epidemiology of *Salmonella* serovars in animal-based foods: A Meta-Analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* 85, e00591-19. doi: 10.1128/AEM.00591-19.
8. Hong, Y.P.; Chen, Y.T.; Wang, Y.W.; Chen, B.H.; Teng, R.H.; Chen, Y.S.; Chiou, C.S. (2021). Integrative and conjugative element-mediated azithromycin resistance in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Albany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 65, e02634-20. doi:10.1128/AAC.02634-20.
9. Hobbs, R.J.; Thomas, C.A.; Halliwell, J.; Gwenin, C.D. (2019). Rapid detection of botulinum neurotoxins-a Review. *Toxins*. 11, 418. doi:10.3390/toxins11070418.
10. Hosseini, S.; Vázquez-Villegas, P.; Rito-Palomares, M.; Martinez-Chapa, S.O. (2018). Advantages, disadvantages and modifications of conventional ELISA. In *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*; springerbrief in applied sciences and technology; Springer: Singapore. pp. 67–115. ISBN 978-981-10-6765-5. DOI:10.1007/978-981-10-6766-2_5.
11. Khalid, T.; Hdaifeh, A.; Federighi, M.; Cummins, E.; Boue, G.; Guillou, S.; Tesson, V. (2020). Review of quantitative microbial risk assessment in poultry meat: the central position of consumer behavior. *Foods* 9, 1661. <https://doi.org/10.3390/foods9111661>.
12. Mengistu, G.; Dejenu, G.; Tesema, C.; Arega, B.; Awoke, T.; Alemu, K.; Moges, F. (2020). Epidemiology of streptomycin resistant *Salmonella* from humans and animals in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 15, e0244057. doi:10.1371/journal.pone.0244057.
13. Murakami K., Maeda-Mitani E., Onozuka D., Noda T., Sera N., Kimura H., Fujimoto S., Murakami S. (2017). Simultaneous oral administration of *Salmonella* infantis and *S. typhimurium* in chicks. *Ir. Vet. J.* 70, 27. doi:10.1186/s13620-017-0105-x.
14. Paniel, N.; Noguera, T. (2019). Detection of *Salmonella* in food matrices, from conventional methods to recent aptamer-sensing technologies. *Foods*. 8, 371. doi:10.3390/foods8090371.
15. Park, M.; Britton, D.; Daley, W.; McMurray, G.; Navaei, M.; Samoylov, A.; Usher, C.; Xu, J. (2022). Artificial intelligence, sensors, robots, and transportation systems drive an innovative future for poultry broiler and breeder management. *Anim Front.* 12, 40–48. DOI:10.1093/af/vfac001
16. Raji, M.A.; Kazeem, H.M.; Magyigbe, K.A.; Ahmed, A.O.; Lawal, D.N.; Raufu, I.A. (2021). *Salmonella* serovars, antibiotic resistance, and virulence factors isolated from intestinal content of slaughtered chickens and ready-to-eat chicken gizzards in the Ilorin metropolis, Kwara state, Nigeria. *Int. J. Food Sci.* 8872137. doi:10.1155/2021/8872137.
17. Wang, M.; Zhang, Y.; Tian, F.; Liu, X.; Du, S.; Ren, G. (2021). Overview of rapid detection methods for *Salmonella* in foods: progress and challenges. *Foods*. 10, 2402. doi:10.3390/foods10102402
18. Wong, Y.P.; Othman, S.; Lau, Y.L.; Radu, S.; Chee, H.Y. (2018). Loop-Mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of microorganisms. *J. Appl. Microbiol.* 124, 626–643. <https://doi.org/10.1111/jam.13647>.
19. Salama, R.I.; Said, N.M. A (2019). Comparative study of the typhidot (dot-eia) versus widal test in diagnosis of typhoid fever among Egyptian patients. *Open J. Gastroenterol.* 09, 91–98. DOI:10.4236/ojgas.2019.96011.
20. Singh, Y.; Saxena, A.; Kumar, R.; Saxena, M.K. (2018). Virulence system of *Salmonella* with special reference to *Salmonella enterica*; Intech open limited: London, UK, pp. 41–53. DOI: 10.5772/intechopen.77210.
21. Sun, T.; Liu, Y.; Qin, X.; Aspidou, Z.; Zheng, J.; Wang, X.; Li, Z.; Dong, Q. (2021). The prevalence and epidemiology of *Salmonella* in retail raw poultry meat in China: A systematic review and meta-analysis. *Foods*. 10, 2757. doi:10.3390/foods10112757.
22. Yang, X.; Huang, J.; Zhang, Y.; Liu, S.; Chen, L.; Xiao, C.; Zeng, H.; Wei, X.; Gu, Q.; Li, Y. (2020). prevalence, abundance, serovars and antimicrobial resistance of *salmonella* isolated from retail raw poultry meat in China. *Sci Total Environ.* 713, 136385. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.136385.
23. Yang, X.; Wu, Q.; Zhang, J.; Huang, J.; Chen, L.; Wu, S.; Zeng, H.; Wang, J.; Chen, M.; Wu, H. (2019). Prevalence, bacterial load, and antimicrobial resistance of *Salmonella* serovars isolated from retail meat and meat products in China. *Front. Microbiol.* 10, 2121. doi:10.3389/fmicb.2019.02121.
24. Yang, Q.; Domesle, K.J.; Ge, B. (2018). Loop-Mediated isothermal amplification for *Salmonella* detection in food and feed: current applications and future directions. *Foodborne Pathog. Dis.* 15, 309–331. doi: 10.1089/fpd.2018.2445.
25. Zakaria, Z.; Hassan, L.; Sharif, Z.; Ahmad, N.; Mohd Ali, R.; Amir Husin, S.; Mohamed Sohaimi, N.; Abu Bakar, S.; Garba, B. (2022). Virulence gene profile, antimicrobial resistance and multilocus sequence typing of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar enteritidis from chickens and chicken products. *Animals*. 12, 97. doi:10.3390/ani12010097.

Livoshchenko L. P., PhD, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Livoshchenko E. M., PhD, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Analysis of antibiotic resistance of salmonellosis causant isolated from poultry

Salmonella is a ubiquitous pathogen that causes disease in humans and animals. Salmonellosis, as a food-borne toxic infection, is a socio-economic problem, given that the consumption of food products contaminated with the pathogen leads to outbreaks of the disease among people. Nontyphoidal *Salmonella* is a common cause of bacterial enteritis in humans worldwide. Approximately 10,000 cases of salmonellosis are registered in Ukraine every year, which is 16-22% of cases per 100,000 population per year. The purpose of the work The purpose of this work was to isolate the causative agent

of salmonellosis from the meat of local poultry breeds and study the status of its resistance to the most commonly used antibiotics. Epizootological, clinical, pathomorphological, bacterioscopic, bacteriological, serological, statistical research methods were used in the work. The prevalence and serotypes of Salmonella can vary significantly between localities, districts, regions and countries, and therefore the isolation and identification of Salmonella serotypes obtained from humans and poultry is necessary to develop a program to control this disease in a given area. During the four-year period of research, 84 meat samples of different types of poultry were selected. Detection of isolated pathogens was carried out by inoculation on artificial media. The serotype of the pathogen was confirmed by the agglutination reaction on a glass slide. Two serogroups of salmonella were identified: serogroup B (n=11) and serogroup D (n=14), which included three serotypes of salmonella: *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. galinarum*. In chicken meat, *S. enteritidis* was 7.84%, *S. typhimurium* – 3.92%. In duck meat, the percentage of positive *S. typhimurium* and *S. enteritidis* samples was equal to 13.63, while in goose meat they were more – 16.6% and 33.33%, respectively, according to the named causative serovars. Depending on the region of sampling of poultry meat, there is a certain difference in the level of isolation of the pathogen. In the samples taken in the Sumy district, the percentage of positives turned out to be the highest – 36.84. When analyzing the presence of salmonella in various links of their circulation, a high content of the pathogen in the poultry products of the own yard was established (39.13%). Antimicrobial resistance testing showed that Salmonella isolated from meat samples were resistant to chloramphenicol in 44.0% of cases and were susceptible to imipenem/cilastatin and levofloxacin. In addition, 24.0% of strains showed multidrug resistance. Poultry meat can be a source of salmonellosis.

Key words: Salmonella; serotyping; sensitivity to antibiotics; food safety.

СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА СУБХРОНІЧНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО НАДХОДЖЕННЯ НАНОЧАСТИНОК ОРТОВАНАДАТУ ЛАНТАНУ НА ФОНІ КОРМОВОГО СТРЕСУ

Маслюк Алла Володимирівна

аспірант

Національний науковий центр

«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна

ORCID: 0000-0002-4161-8080

maslychok@ukr.net

Оробченко Олександр Леонідович

доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник

Національний науковий центр

«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна

ORCID: 0000-0002-0885-7776

toxi-lab@ukr.net

Романько Марина Євгенівна

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник

Державний науково-дослідний інститут

лабораторної діагностики і ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ, Україна

ORCID: 0000-0003-0285-5603

marina_biochem@ukr.net

Клочков Володимир Кирилович

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник

Інститут сцинтиляційних матеріалів, м. Харків, Україна

ORCID: 0000-0002-8080-1195

12fulkv@gmail.com

Єфімова Світлана Леонідівна

доктор фізико-математичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії наук України

Інститут сцинтиляційних матеріалів, м. Харків, Україна

ORCID: 0000-0003-2092-1950

efhimovasveta@gmail.com

Кавок Наталія Сергіївна

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник

Інститут сцинтиляційних матеріалів, м. Харків, Україна

ORCID: 0000-0002-2429-2832

kavok@nas.gov.ua

Курбацька Олена Володимирівна

молодший науковий співробітник

Національний науковий центр

«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків, Україна

ORCID: 0000-0003-1348-2638

olimp988429@ukr.net

Виходячи із доведених протекторних властивостей наночастинок ортованадату лантану, активованого Європієм ($NP LaVO_4:Eu^{3+}$), можливим напрямом їх застосування є використання у якості кормової добавки, оскільки неорганічні (оксиди, хлориди, нітрати) та органічні (цитрати, кормові дріжджі, збагачені Лантаном) форми Лантану вже застосовуються у світовому тваринництві, позитивно впливаючи на ростові якості свиней і курчат-бройлерів, яєчну продуктивність курей-несучок, покращують добовий приріст і виробництво молока великої рогатої худоби, перетравність поживних речовин раціону овець. Проте ефективність кормової добавки має на увазі тривале введення до організму тварин та повинна підтверджуватися покращенням стану організму в умовах стресового фактора. Тому метою даної роботи було дослідження стану метаболічних показників крові щурів

за субхронічного перорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу. У роботі використовували дослідні зразки NP LaVO₄:Eu³⁺ (стрижнеподібна геометрія; розмір 8×80 нм; вихідна концентрація 1,0 г/дм³). Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ «ІЕКВМ». У якості об'єкта досліджень було використано 140 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар з початковою масою (220–230) г. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 35 щурів у кожній. Упродовж експерименту тварини контрольної групи отримували питну воду без добавок; щурам I дослідної групи випоювали розчин NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/дм³ (≈ 0,03 мг/кг маси тіла); II дослідної групи – у дозі 1,0 мг/дм³ (≈ 0,15 мг/кг маси тіла) і щурам III дослідної групи – у дозі 2,0 мг/дм³ (≈ 0,30 мг/кг маси тіла). Випоювання здійснювали протягом 56 днів, потім його завершували і спостерігали за щурами ще 14 днів. Як стресовий фактор використовували незбалансований за поживними речовинами раціон. В результаті виконання роботи встановлено, що за умов кормового стресу NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозах 0,2 і 1,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,03 і ≈ 0,15 мг/кг маси тіла) проявляють адаптогенну дію на організм білих щурів із оптимальним терміном застосування – 56 і 28 днів відповідно. Проте, тривале пероральне введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,30 мг/кг маси тіла) в організмі щурів спричинює гепато(цито-)токсичну дію, що має незворотній характер. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є визначення розподілу Лантану в організмі білих щурів за умов кормового стресу.

Ключові слова: наночастинок ортованадату лантану; кормовий стрес; амінотрансферази; пероксидне окиснення ліпідів; білі щури; цитотоксичність; адаптогенна дія.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.11>

Вступ. Десять років тому у відділі наноструктурних матеріалів імені Ю. В. Малюкіна Інституту сцинтиляційних матеріалів Національної академії наук України (м. Харків) синтезовано та стандартизовано відповідно стабільності та розміру (стрижнеподібної геометрії, розміром 8×80 нм) наночастинок ортованадату лантану, активовані Європієм (NP LaVO₄:Eu³⁺) (Klochkov et al., 2011; Klochkov et al., 2012).

На сьогодні встановлено, що колоїдний розчин NP LaVO₄:Eu³⁺ виявляє властивості гідрофобного «негативного» золю, що свідчить про його агрегаційну стійкість у біологічних рідинах та можливу його взаємодію з біомолекулами з позитивним зарядом. Тобто, його можна використовувати як в експериментах *in vitro*, так і *in vivo* (Grygorova et al., 2013).

У дослідях *in vivo* в присутності NP LaVO₄:Eu³⁺ криві гемолізу еритроцитів вірогідно не відрізнялися відносно контролю, що свідчить про відсутність їх впливу на адаптацію еритроцитів до осмотичного ушкодження незалежно від складу середовища, також дані наночастинок не мали помітного впливу на осмотичний гемоліз еритроцитів (Maliukina et al., 2018). Наночастинок LaVO₄:Eu³⁺ не демонстрували генотоксичності щодо культур клітин у системі *in vitro*, оскільки у разі їх додавання до культур клітин фібробластів у концентраціях 30; 65 і 130 мкг/см³ кількість клітин з мікроядрами статистично значимо не відрізнялася від нативних культур (без наночастинок), проте вищі концентрації наночастинок (260,0–520,0 мкг/см³) спричиняли відшарування клітин від поверхні та унеможлилювали підрахунок кількості клітин з мікроядрами (Prokopiuk et al., 2022).

В експериментах *in vivo* NP LaVO₄:Eu³⁺ показали позитивні ефекти у репродуктології: в дозі 0,3 мг/кг маси тіла реєстрували відновлення сперматогенної функції і фертильності щурів-самців із хронічним простатитом, які не поступалися таким за впливу препарату-порівняння (Chystiakova et al., 2020).

Виходячи із доведених протекторних властивостей NP LaVO₄:Eu³⁺, можливим напрямом їх застосування є використання у якості кормової добавки, оскільки неорганічні (оксиди, хлориди, нітрати) та органічні (цитрати,

кормові дріжджі, збагачені Лантаном) форми Лантану вже застосовуються у світовому тваринництві, позитивно впливаючи на ростові якості свиней і курчат-бройлерів (Wang & Xu, 2003; Cai et al., 2015; Cai, Nyachoti & Kim, 2018; Tariq et al., 2020), яєчну продуктивність курей-несучок (Wu, Zhang & Yan, 1994; Fang, Huang & Gong, 1994; Durmuş & Bölükbaşı, 2015; Reka, 2019), покращення добових приростів і при виробництві молока ВРХ (Liu et al., 2008; Renner et al., 2011) та перетравність поживних речовин раціону овець (Xun et al., 2014).

З іншого боку біологічна активність цих наночастинок може бути зумовлена не лише наявністю у складі рідкісноземельних елементів, але також впливом ванадію – елементу, який привертає значну увагу дослідників широким діапазоном позитивних ефектів у біологічних системах (Goc, 2006; Gruzewska et al., 2014; Scibior et al., 2020).

Проте ефективність кормової добавки має на увазі тривале введення до організму тварин та повинна підтверджуватися покращенням стану організму в умовах стресового фактора. Слід зазначити, що перед застосуванням ветеринарних препаратів та кормових добавок сільськогосподарським тваринам необхідно проводити їх дослідження на лабораторних тваринах, тому **метою** даної роботи стало дослідження стану метаболічних показників крові щурів за субхронічного переорального надходження наночастинок ортованадату лантану на фоні кормового стресу.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження проводили у лабораторії токсикологічного моніторингу Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» Національної академії аграрних наук (ННЦ «ІЕКВМ» НААН; м. Харків).

У роботі використовували дослідні зразки наночастинок ортованадату лантану, активованих Європієм (NP LaVO₄:Eu³⁺) (стрижнеподібної геометрії, розміром 8×80 нм), з вихідною концентрацією 1,0 г/дм³. Дослідні зразки наночастинок синтезовано та стандартизовано відповідно стабільності та розміру у відділі наноструктурних матеріалів імені Ю.В. Малюкіна Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України (рис. 1).

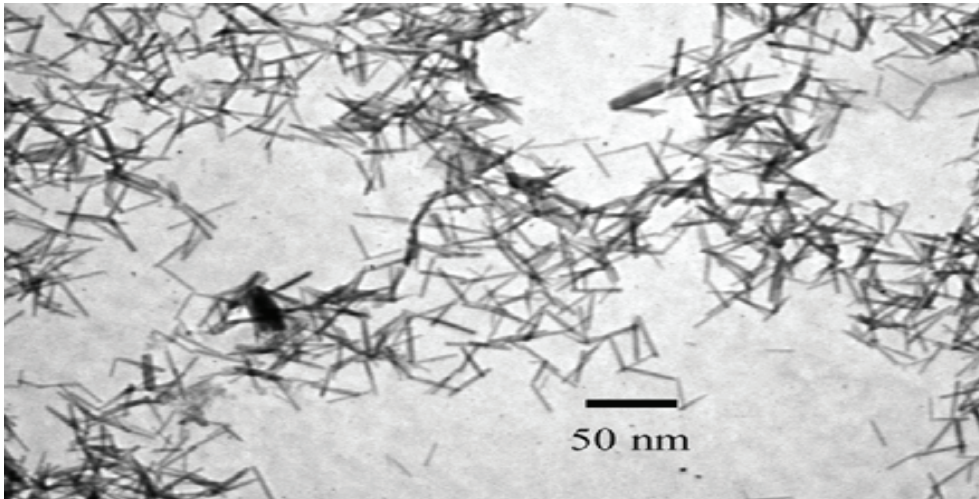


Рис. 1. Електронне зображення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$: просвічуюча електронна мікроскопія; TEM-125K; Selmi, Україна (Maliukina et al., 2018)

Експериментальні дослідження на щурах були проведені на базі віварію ННЦ «ІЕКВМ». У якості об'єкта досліджень було використано 140 статевозрілих щурів-самців лінії *Vistar* з початковою масою (220-230) г. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 35 щурів у кожній. Упродовж експерименту тварини контрольної групи отримували питну воду без добавок; щурам I дослідної групи випоювали розчин наночастинок ортованадату лантану $0,2 \text{ мг/дм}^3$ ($\approx 0,03 \text{ мг/кг}$ маси тіла); II дослідної групи – $1,0 \text{ мг/дм}^3$ ($\approx 0,15 \text{ мг/кг}$ маси тіла) і щурам III дослідної групи – $2,0 \text{ мг/дм}^3$ ($\approx 0,3 \text{ мг/кг}$ маси тіла) відповідно. Випоювання здійснювали протягом 56 діб, потім його завершували і спостерігали за щурами ще 14 діб. Лабораторні тварини мали вільний доступ до води і корму.

Для годівлі щурів у якості монокорму використовували «Суміш зернову поживну гранульовану для годівлі тварин». Вміст поживних речовин у раціоні визначали відповідно до нормативних документів: вміст сирого протеїну визначали за методом К'ельдаля згідно вимог

ДСТУ ISO 5983:2003, сирій клітковини – вимог ДСТУ ISO 6865:2004, сирого жиру – вимог ДСТУ ISO 6492:2003 відповідно. Визначення вмісту вітамінів проводили згідно вимог ДСТУ 4687:2006, мікроелементів – вимог ДСТУ EN 14082:2019 відповідно. Результати досліджень зведені в таблицю 1.

Перед початком введення наночастинок щурів витримували на вищевказаному раціоні протягом 14 діб. Показником наявності кормового стресу вважали не набування щурами усіх груп кондиційної маси протягом досліду. Через 14; 28; 42 та 56 діб після початку введення розчинів наночастинок і через 14 діб після його припинення, під час CO_2 -наркозу проводили декапітацію 7 щурів з кожної групи, відбирали проби крові для подальших біохімічних досліджень.

Маніпуляції над лабораторними тваринами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів (European convention..., 1986; Council Directive 86/609/EEC..., 1986; Stattia 26 Zakonu Ukrainy, 2012), що регламентують організацію робіт із використанням експе-

Таблиця 1

**Якісний склад раціону експериментальних білих щурів
«Суміш зернова поживна гранульована для годівлі тварин»**

Показник	Фактично визначено	Норма*	± до норми
Вуглеводи, г/100 г	64,57	59,30	+ 5,27
Енергетична цінність, МДж	14,07	14,00	+ 0,07
Масова частка жиру, %	3,12	4,40	- 1,28
Масова частка сирого протеїну, %	12,50	19,60	- 7,1
Масова частка сирій клітковини, %	11,90	4,60	+ 7,3
Вітамін B ₂ , мг/кг	14,00	30,00	- 16,0
Вітамін А, МО/кг	4400,00	10000,0	- 5600,0
Вітамін Е, мг/кг	137,50	100,00	+ 37,5
Селен, мг/кг	0,46	0,10	+ 0,36
Купрум, мг/кг	5,39	16,00	- 10,61
Цинк, мг/кг	42,26	60,00	- 17,74

Примітка: * – норма відповідно до (Diet SF00-100, 2015).

риментальних тварин і дотримання принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях». Дослідження дозволені та затверджені Комісією з біоетичної експертизи ННЦ «ІЕКВМ» (прот. № 3-21 від 16.02.2021 р).

Токсикодинаміку дослідних наночастинок вивчали за станом біохімічних маркерів крові експериментальних тварин. У плазмі крові щурів визначали вміст загального холестерину (ЗХС), загальних ліпідів (ЗЛ), тригліцеридів (ТГЛ) та рівень активності індикаторних ензимів аспартатамінотрансферази (АСТ; КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АЛТ; КФ 2.6.1.2) – загально-прийнятими біохімічними методами, як описано в довіднику Влізла В. В. зі співавт. (Vlizlo et al., 2012) з використанням наборів реактивів виробництва CORMAY (Польща) та НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), на спектрофотометрі (SHIMADZU UV-1800, Японія).

Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у плазмі крові тварин визначали за рівнем утворення його продуктів: первинних – дієнових кон'югатів (ДК) і кінцевих – маленового діальдегіду (МДА) за умов екстракції у суміші гептан–ізопропанол (1:1) за довжини хвиль 233 і 247 нм (значення ДК виражали у мкмоль/л, а МДА – в одиницях питомого поглинання (ΔD) у 1,0 cm^3). Каталазну активність (КФ 1.11.1.6) у плазмі крові визначали з використанням H_2O_2 та розчину амонію молібденовокислого спектрофотометрично за довжини хвилі 410 нм. Рівень показника загальної антиокиснювальної активності (загальна АОА) у плазмі крові визначали за сумарною здатністю структурних антиоксидантів гальмувати накопичення ТБК-активних продуктів, індукованого в середовищі 25 мМ FeSO_4 у 0,002 N HCl; за довжини хвилі 535 нм; виражали у % інгібіції утворення ТБК-активних продуктів. Дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій (Stegnij et al., 2009)/

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7.6.5.0 (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності 95,0 % ($P < 0,05$).

Результати досліджень. Клінічні спостереження за щурами як контрольної, так і I; II і III дослідних груп, показали, що загальний стан організму тварин протягом 56-добового введення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ був задовільний: тварини були рухливі, адекватно реагували на зовнішні подразники. У щурів не спостерігали порушень апетиту, дихання, сечовиділення, дефекації та зовнішнього вигляду (шерсть була блискуча, гладенька, чиста). Слід зазначити, що загибелі тварин у всіх дослідних групах за весь термін спостереження не зафіксовано.

Оскільки NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ можуть проявляти антиоксидантні властивості дослідження були спрямовані на визначення структурних показників ліпідного обміну, інтенсивності процесів ПОЛ та функціональні маркери стану печінки в організмі дослідних щурів.

Значення концентрації загального холестеролу (ЗХС) у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували

NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у дозі 0,2 мг/л питної води, з 14- по 42-гу добу введення мали тенденцію до зниження, а на 56-ту добу і через 14 діб після припинення введення – до підвищення, але ці зміни були не вірогідними. У II дослідній групі (1,0 мг/л питної води) спостерігали дещо іншу картину: зниження концентрації ЗХС на 14-ту добу досліду становило 4,5 % ($P < 0,05$), на 28-му добу спостерігали тенденцію до зниження, на 42-гу добу – зниження за контрольний показник на 3,7 % ($P < 0,05$), тоді як на 56-ту добу і через 14 діб після припинення введення наночастинок статистичних змін показника не спостерігали. За введення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) вміст ЗХС у плазмі крові щурів на 14-ту добу досліду за значенням мав тенденцію до зниження, на 28- і 42-гу добу – знижувався на 4,5 і 7,3 % ($P < 0,05$), тоді як на 56-ту добу і після припинення введення мав тенденцію до підвищення щодо контролю (табл. 2).

Установлено, що за введення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) концентрація ЗЛ у плазмі крові щурів на 14- і 28-му добу статистично не змінювалася за значенням відносно контролю, на 42- і 56-ту добу – знижувалась на 6,5 і 4,6 % ($P < 0,05$), а через 14 діб після припинення введення – знов наближалась до контрольних значень показника. Схожу динаміку реєстрували і за введення вищих доз наночастинок: у II та III дослідних групах (1,0 та 2,0 мг/л питної води) на 14- і 28-му добу рівень показника не відрізнявся від контролю, на 42- і 56-ту добу – знижувався у середньому на 5,6 і 5,6 % ($P < 0,05$) та на 7,8 і 4,6 % ($P < 0,05$), а через 14 діб після припинення введення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ – наближався до контрольного рівня відповідно (табл. 2).

Уміст ТГЛ у плазмі крові щурів I дослідної групи, які отримували NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ у дозі 0,2 мг/л питної води, за значенням не набував вірогідних відхилень від контрольного показника протягом усього терміну досліджень. У II дослідній групі (1,0 мг/л питної води) концентрація ТГЛ на 14-ту добу перевищувала контроль на 5,9 % ($P < 0,05$), на 28- і 42-гу добу – знижувалась на 8,4 і 6,4 % ($P < 0,05$) відповідно, тоді як, починаючи з 42-ї доби й до завершення експерименту – її статистичних змін не спостерігали. За введення NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в дозі 2,0 мг/л питної води значення показника у щурів III дослідної групи на 14-ту добу не мали вірогідних відхилень, на 28- і 42-гу добу – знижувалися на 7,5 і 7,3 % ($P < 0,05$), на 56-ту добу – не мали змін, тоді як через 14 діб після припинення – підвищувалися на 4,7 % ($P < 0,05$) відносно контролю відповідно (табл. 2).

Під час дослідження концентрації первинних продуктів ПОЛ встановлено, що за введення наночастинок в дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) вміст ДК у плазмі крові тварин на 14- і 28-му добу вірогідно не змінювався, на 42- і 56-ту добу – знижувався на 4,1 і 5,7 % ($P < 0,05$), залишаючись нижчим за контрольний рівень й через 14 діб після припинення введення на 6,9 % ($P < 0,05$) відповідно. У щурів II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) протягом усього терміну досліджень не спостерігали вірогідних змін показника відносно контролю. У тварин III дослідної групи (2,0 мг/л питної води) на 14- і 28-му добу статистичних змін рівня ДК у плазмі крові не

**Динаміка показників ліпідного обміну в плазмі крові щурів,
які отримували з питною водою NP LaVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз (M±m; n=7)**

Групи тварин	Терміни досліджень, доба					
	14	28	42	56	14 після припинення введення	
ЗХС, ммоль/дм ³						
Контроль	2,46±0,028	2,45±0,017	2,46±0,012	2,38±0,018	2,37±0,025	
Дослі- Дні	I	2,39±0,024	2,39±0,027	2,39±0,027	2,43±0,022	2,42±0,019
	II	2,35±0,023*	2,37±0,026	2,37±0,020*	2,39±0,022	2,35±0,031
	III	2,39±0,030	2,34±0,015*	2,28±0,018*	2,41±0,020	2,43±0,028
ЗП, г/дм ³						
Контроль	0,88±0,022	1,00±0,021	1,07±0,015	1,08±0,012	1,02±0,016	
Дослі- Дні	I	0,90±0,019	1,00±0,018	1,00±0,016*	1,03±0,010*	1,03±0,012
	II	0,87±0,009	1,00±0,015	1,01±0,018*	1,02±0,010*	1,03±0,017
	III	0,88±0,014	0,91±0,013	1,00±0,011*	1,03±0,011*	1,03±0,014
ТГЛ, ммоль/дм ³						
Контроль	1,01±0,010	1,07±0,009	1,10±0,017	1,08±0,010	1,07±0,008	
Дослі- Дні	I	1,05±0,013	1,06±0,009	1,08±0,010	1,09±0,012	1,06±0,006
	II	1,07±0,009*	0,98±0,008*	1,03±0,010*	1,08±0,012	1,08±0,007
	III	1,02±0,013	0,99±0,012*	1,02±0,014*	1,09±0,009	1,12±0,012*

Примітки тут і далі: I дослідна група – NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л (≈ 0,03 мг/кг маси тіла); II дослідна група – NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 1,0 мг/л (≈ 0,15 мг/кг маси тіла); III дослідна група – NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л (≈ 0,30 мг/кг маси тіла); * – (P < 0,05) – різниця вірогідна проти значень показників у тварин контрольної групи.

виявляли, тоді як на 42- і 56-ту добу після введення – спостерігали підвищення показника у середньому на 8,4 і 6,6 % (P < 0,05) відповідно, яке через 14 діб після припинення введення наночастинок було вже не вірогідним відносно контрольного рівня показника (табл. 3).

Концентрація МДА у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води) з 14- по 56-ту добу дослідження статистично не відрізнялась відносно її контрольного рівня, але через 14 діб після припинення введення наночастинок – знижувалася на 6,5 % (P < 0,05) (табл. 3). У плазмі крові тварин II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) вміст МДА за значенням протягом усього терміну досліджень вірогідних змін не набував. Але, за введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) значення показника МДА у плазмі крові щурів на (28-56)-ту добу мали тенденцію щодо підвищення, яку через 14 діб після припинення введення не спостерігали (табл. 3).

Значення загальної АОА у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води), починаючи з 28-ї та на 42-; 56-ту добу після введення і через 14 діб після припинення введення зростали у середньому на 8,4 % та 13,7 %; 8,9 % і 8,7 % (P < 0,05) відповідно відносно контрольного рівня показника. У плазмі крові щурів II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) рівень загальної АОА за % інгібіції підвищувався лише на 28- і 42-гу добу після введення на 5,7 % і 5,8 % (P < 0,05), а на 56-ту добу та через 14 діб після припинення введення – за значенням наближався до контрольного рівня показника. За введення наночастинок у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) спостерігали дещо іншу тенденцію у динаміці змін: рівень показника на 28- і 42-гу добу після введення перевищував контрольний показник на 16,5 і

6,5 % (P < 0,05), а на 56-ту та через 14 діб після припинення введення – знижувався на 6,9 та 6,8 % (P < 0,05) відповідно (табл. 3).

Рівень каталазої активності в плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води) протягом терміну введення наночастинок знижувався відносно контрольного показника, що на 14-; 28-; 42- та 56-ту добу після початку введення у середньому складало 46,2 %; 13,5 %; 18,4 % та 12,1 % (P < 0,05), тоді як через 14 діб після припинення введення наночастинок – навпаки, зростав на 15,5 % (P < 0,05) відповідно. У плазмі крові щурів II дослідної групи (1,0 мг/л питної води) якщо спочатку дослідження (на 14-ту діб після введення) активність каталази знижувалась на 32,6 % (P < 0,05), тоді як через 28 і 42 доби – спостерігали лише тенденцію до зниження, через 56 діб – її значення були вірогідно низькими у середньому на 20,0 %, а через 14 діб після припинення введення – наближались до контрольного рівня ензиму відповідно. У плазмі крові щурів III дослідної групи (2,0 мг/л питної води) ензиматична активність, починаючи з 14-ї та до 56-ї доби надходження NP LaVO₄:Eu³⁺, знижувалася відносно контролю у середньому на 22,4 % (P < 0,05), а її значення через 14 діб після припинення введення наночастинок наближались до рівня контрольної активності показника (табл. 4).

Установлено, що активність АЛТ у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води) на 28- та 42-ту добу після введення NP LaVO₄:Eu³⁺ знижувалась відносно контролю, що у середньому становило 33,4 та 23,8 % (P < 0,05), починаючи з 56-ї доби та через 14 діб після припинення введення значення ензиматичної активності підвищувались та статистично не відрізнялись від її контрольного рівня відповідно. Активність АЛТ у плазмі крові щурів II і III дослідних груп (1,0 і 2,0

Динаміка показників інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та її загальної антиокиснювальної регуляції у плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP LaVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз (M±m; n=7)

Групи тварин	Терміни досліджень, доба					
	14	28	42	56	14 після припинення введення	
ДК, мкмоль/дм ³						
Контроль	38,80±0,24	36,66±0,16	36,66±0,26	37,75±0,22	39,75±0,14	
Дослі- Дні	I	38,33±0,27	36,01±0,25	35,17±0,17*	35,60±0,26*	37,00±0,20
	II	38,77±0,18	36,01±0,29	35,94±0,19	37,53±0,29	38,88±0,32
	III	38,01±0,28	36,63±0,21	39,75±0,23*	40,26±0,23*	39,31±0,22
МДА, ΔD/см ³						
Контроль	7,43±0,068	7,06±0,046	6,98±0,068	7,15±0,045	7,51±0,063	
Дослі- Дні	I	7,30±0,120	7,04±0,063	6,85±0,100	6,90±0,079	7,02±0,038*
	II	7,33±0,099	7,05±0,031	6,94±0,062	7,10±0,120	7,52±0,067
	III	7,23±0,096	7,15±0,039	7,18±0,061	7,33±0,030	7,46±0,074
Загальна AOA, % інгібіції						
Контроль	62,47±0,54	61,19±0,45	61,61±0,38	60,72±0,47	60,48±0,73	
Дослі- Дні	I	61,11±0,58	66,35±0,49*	68,93±0,51*	66,14±0,73*	65,77±0,78*
	II	64,83±0,87	64,68±0,51*	64,12±0,55*	61,23±0,42	59,67±0,55
	III	64,09±0,80	71,27±0,55*	64,57±0,41*	56,52±0,47*	56,39±0,61*

Динаміка рівня каталазної активності та активності амінотрансфераз у плазмі крові щурів, які отримували з питною водою NP LaVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз (M±m; n=7)

Групи тварин	Терміни досліджень, доби					
	14	28	42	56	14 після припинення введення	
Активність каталази, мкат/дм ³						
Контроль	7,22±0,10	7,88±0,15	10,88±0,15	14,85±0,13	6,31±0,15	
Дослі- Дні	I	3,89±0,10*	6,82±0,17*	8,88±0,12*	13,06±0,16*	7,28±0,31*
	II	4,86±0,14*	7,34±0,14	10,75±0,20	11,88±0,17*	6,55±0,12
	III	6,46±0,12*	6,33±0,17*	9,44±0,14*	8,04±0,15*	6,40±0,15
Активність АЛТ, ммоль/год×дм ³						
Контроль	3,48±0,024	3,38±0,024	2,69±0,025	2,60±0,023	2,12±0,018	
Дослі- Дні	I	3,40±0,030	2,25±0,029*	2,05±0,038*	2,56±0,050	2,20±0,029
	II	2,64±0,055*	2,05±0,028*	1,57±0,026*	2,06±0,034*	2,15±0,040
	III	2,15±0,024*	1,51±0,040*	1,41±0,032*	1,94±0,047*	2,25±0,025*
Активність АСТ, ммоль/год×дм ³						
Контроль	3,02±0,039	2,96±0,030	2,72±0,052	2,49±0,030	2,05±0,035	
Дослі- Дні	I	2,80±0,041*	2,64±0,068*	2,48±0,046*	2,78±0,037*	2,55±0,050*
	II	2,69±0,035*	2,34±0,051*	1,69±0,048*	1,74±0,042*	1,77±0,040*
	III	2,07±0,052*	2,11±0,023*	1,90±0,040*	2,19±0,024*	1,85±0,042*

мг/л питної води) також знижувалась протягом терміну введення за її контрольні значення ($P < 0,05$): через 14 діб – на 24,1 і 38,2 %, через 28 діб – на 39,3 і 55,3 %, через 42 доби – на 41,6 і 47,6 % та на 56-ту добу – на 20,8 і 25,4 % відповідно. Проте, через 14 діб після припинення введення наночастинок значення ензиматичної активності в щурів II дослідної групи вже не набували статистичних змін, а III дослідної групи – підвищувалися відносно таких у контролі у середньому на 6,1 % ($P < 0,05$) відповідно (табл. 4).

Активність іншої амінотрансферази – АСТ у плазмі крові щурів I дослідної групи (0,2 мг/л питної води),

починаючи з 14-ї та до 42-ї доби введення наночастинок знижувалась щодо значень контрольного показника, що у середньому складало 9,0 % ($P < 0,05$), тоді як через 56 діб введення і через 14 діб після припинення введення наночастинок її рівень зростав відповідно на 11,6 і 24,4 % ($P < 0,05$). Активність АСТ у плазмі крові щурів II і III дослідних груп (1,0 і 2,0 мг/л питної води) мала однаковий характер змін: протягом усього терміну надходження NP LaVO₄:Eu³⁺ її значення були нижчими за показник контрольної групи, що на 14-; 28-; 42- та 56 діб після введення наночастинок зниження становило 10,9 і 31,5 %; 20,9 і 28,7 %; 37,9 і 30,1 % та 30,1 і 12,0

% ($P < 0,05$) відповідно. Проте, через 14 діб після припинення введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у плазмі крові щурів II і III дослідних груп активність цього ензиму залишалась зниженою за значенням у середньому на 13,7 і 9,8 % ($P < 0,05$) відповідно відносно контролю (табл. 4).

Отже, під час розрахунку коефіцієнту де Рітіса (кількісне співвідношення активності АСТ до активності АЛТ) встановлено, що середній його показник за весь термін дослідження в щурів контрольної групи становив 0,94; за введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/л питної води (I дослідна група) – 1,08; у дозі 1,0 мг/л питної води (II дослідна група) – 0,98 і у дозі 2,0 мг/л питної води (III дослідна група) – 1,13 (рис. 2).

Слід зазначити, що коефіцієнт де Рітіса за значенням у середньому у всіх групах знаходився у межах фізіологічної норми (0,91-1,75), проте після припинення введення NP LaVO₄:Eu³⁺ залишався в межах нормативних значень у щурів I дослідної групи, тоді як II і III дослідних груп – був нижчим межі його референтного рівня.

Обговорення. На сьогодні бракує досліджень щодо з'ясування токсико-біохімічного характеру дії наночастинок рідкісноземельних металів в експериментах *in vivo*. Погляди деяких вчених свідчать (Borysevych, 2009; Greulich et al., 2012; Kutsan et al., 2016; Vrček et al., 2016), що головною особливістю металів у нанорозмірному стані є їх менша токсичність порівняно з традиційно використовуваними солями відповідних металів.

Отже, за підсумком отриманих результатів біохімічних досліджень щодо інтенсивності процесів ПОЛ (за рівнем утворення первинних і кінцевих продуктів ліпопероксидації) та їх антиокиснювальної регуляції (за рівнем основних субстратів ліпопероксидації, загальної та ензимної ланки АОА) можна підкреслити наступне. Для наночастинок ортованадату лантану характерним є дозозалежне зниження структурних показників ліпідного обміну: за введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/дм³ питної води у крові щурів реєстрували лише тенденції до зниження ЗХС, ТГЛ та ЗЛ ($P < 0,05$) з 14- по 42-гу добу введення,

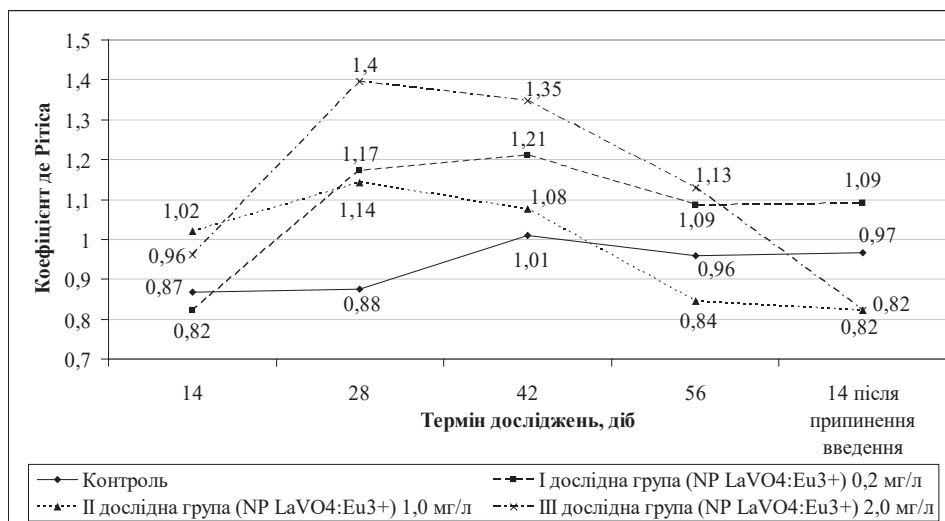


Рис. 2. Динаміка показника коефіцієнту де Рітіса у плазмі крові щурів за умов введення з водою NP LaVO₄:Eu³⁺ у діапазоні доз ($M \pm m$; $n=7$)

тоді як за введення наночастинок у вищих дозах (1,0 і 2,0 мг/дм³ питної води) визначали їх вірогідне зниження відносно контролю та, починаючи з 56-ї доби дослідження, їх часткове відновлення до фізіологічних значень показників. Поряд з цим, за введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозах 0,2 і 1,0 мг/дм³ питної води призводило до зниження утворення токсичних продуктів ліпопероксидації (ДК і МДА; ($P < 0,05$)) на тлі підвищення загальної АОА та коливальних змін її ензимної ланки – каталазної активності, що може носити адаптаційно-компенсаторний характер.

Так, визначене посилення загальної АОА вказує про адаптаційну індукцію структурних ендogenous антиоксидантів (наприклад, аскорбат, SH-групи, GSH, церулоплазмін, цитохром, металотіонеїни тощо) в організмі щурів під впливом NP LaVO₄:Eu³⁺ за умов перебігу кормового стресу, а гальмування каталазної активності – є ілюстрацією компенсаторного витрачання ензиматичної ланки АОС. Визначена активація каталази на тлі уповільнення інтенсивності процесів ліпопероксидації (за зниженням

рівня продуктів ПОЛ), у щурів I дослідної групи на 56-ту добу після введення та через 14 діб після припинення введення наночастинок є адаптивною реакцією пристосування клітин до підвищення в організмі дослідних тварин інтенсивності катаболічних процесів (Marques et al., 2015; Serova et al., 2016; Dyomshina et al., 2017).

Враховуючи на те, що NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 0,2 мг/дм³ питної води здатні сприяти уповільненню інтенсифікації процесів ПОЛ (за рівнем утворення продуктів ліпопероксидації) в організмі щурів, як опосередковано, так й безпосередньо, через процеси нормалізації вільнорадикального окиснення блокується цитолітичний синдром, тобто наночастинок металів у певних дозах можуть виступати як антиоксиданти – «пастки» радикалів (Prylutska et al., 2008; Falfushynska et al., 2013). Проте, більш стабільний рівень продуктів ліпопероксидації в крові щурів II дослідної групи (1,0 мг/дм³ питної води) можна пояснити тим, що окиснювальні форми протеїнів модифікуються за рахунок продуктів ПОЛ через протеолітичні системи

та індукцію фактору транскрипції в Т-лімфоцитах (Russel & Fukunga, 1990; Oliver et al., 1998).

На більш виражений ступень пошкодження біомембран клітин у щурів, яким перорально вводили NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води, вказує надлишкове накопичення в їх організмі первинних продуктів ПОЛ дієнових кон'югатів на 42- і 56-ту добу після введення, що характеризувалося спочатку посиленням загальної АОА, а у подальшому – виснаженням обох ланок АОС (витрачання структурних АО-ресурсів з 56-ї доби поряд із зниженням каталазоної активності – на усіх строках досліджень; (P < 0,05)), чому передувало на 28- і 42-гу добу експерименту компенсаторне витрачання основних субстратів ліпопероксидації (ЗЛ; ЗХС; ТГЛ; (p<0,05)). Проте, отримані результати слугуватимуть ознакою розвитку деструктивних протеолітичних процесів в організмі тварин цієї групи та свідчать про цитотоксичний вплив NP LaVO₄:Eu³⁺ у надмірній дозі на мембрани клітин.

Слід зазначити, що у даному випадку (за умов тривалого надходження з питною водою наночастинок у дозі 2,0 мг/л питної води динаміка більшої частки показників не мала зворотного характеру, залишаючись на початковому рівні змін навіть через 14 діб після припинення введення NP LaVO₄:Eu³⁺. Це є ознакою розвитку деструктивних процесів, пов'язане з денатурацією антиоксидантних ензимів токсичними продуктами ліпопероксидації, похідними окиснювальної модифікації білків та іншими метаболітами. Отже, визначена інтенсифікація процесів ПОЛ у тварин за впливу NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/л питної води зумовлена, очевидно, їх прооксидантним впливом. Отже, цитотоксична дія NP LaVO₄:Eu³⁺ є дозозалежною та носить мембранотропний характер. Очевидно, що у тварин цієї групи не вдається призупинити пошкодження у клітинних мембранах через компенсаторні реакції, тому відбувається розвиток окисного стресу через інтенсифікацію процесів окисної модифікації білків на фоні надвисоких значень первинних продуктів ліпопероксидації – ДК і фізіологічних кінцевого продукту – МДА, що носить руйнівний характер (Jia et al., 2009). Вважають, що молекулярні механізми посилення реактивності клітин крові за впливу наночастинок металів проявляється у вивільненні внутрішньоклітинного Ca²⁺, активації Src-кіназ, фосфорилуванні внутрішньоклітинних білків (Prylutska et al., 2012). Так, висока гемосумісність графену зумовлена поєднанням його гідрофільних властивостей з екрануванням негативного заряду гідроксильних і карбоксильних груп, за цитотоксичної дії – збільшується гідрофільна взаємодія, наслідком якої є активна акумуляція наночастинок на клітинній мембрані та порушення її цілісності.

Відомо, що ураження або інгібіція активності природної АОС, функція якої полягає у запобіганні спонтанного окиснення, призводить через ушкодження біомембран до змін важливих метаболічних процесів – інактивації ензимів та розладу головних систем детоксикації (Rosenberger, 1990; Bono, 1994). На підвищення інтенсивності деструктивних процесів у печінці тварин через розвиток оксидативного стресу за впливу наночастинок металів вказує також динаміка гепатоспецифічних ензи-

мів у плазмі крові щурів. У щурів I дослідної групи (0,2 мг/дм³ питної води) на початкових термінах досліджень ((14-42)-га доба) визначали гальмування ензиматичної активності обох амінотрансфераз, але, починаючи з 56-ї доби, реєстрували індукцію активності АЛТ і АСТ, яка супроводжувалась підвищенням її значень (P < 0,05) та зберігалась вищою за контрольний рівень у фізіологічних межах й через 14 діб після припинення надходження NP LaVO₄:Eu³⁺. Це вказує на спроможність наночастинок сприяти відновленню процесів переамінування в печінці тварин у фізіологічних межах.

Активність амінотрансфераз (АЛТ і АСТ; (P < 0,05)) у щурів за введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозах 1,0 і 2,0 мг/дм³ питної води знижувалась з часом впродовж введення, а зміни її значень не набували зворотного характеру в плазмі крові щурів цих груп навіть через 14 діб після припинення введення наночастинок. Отже, визначені зміни активності амінотрансфераз призвели до зниження коефіцієнту де Рітца у щурів II і III дослідних груп після припинення введення NP LaVO₄:Eu³⁺. Визначене стабільне пригнічення активності АЛТ за впливу наночастинок підвищених дозах пояснюється, насамперед, розвитком протеолітичних процесів, та свідчать не лише про перенаправлення метаболічних процесів (Bono, 1994), а й про порушення енергетичних процесів у організмі щурів під час біотрансформації металів. При цьому, АСТ здатна брати участь у забезпеченні цитоплазми субстратами для глюконеогенезу при перетворенні пірувату до глюкози (Begriche et al., 2011; Joshi et al., 2014; Shan et al., 2015).

Отже, характер змін біохімічних маркерів цитотоксичності наночастинок металів залежить від їх дози (концентрації), тривалості впливу та може значно відрізнятись у межах одного класу наноматеріалів. Проте, з'ясування біохімічної і токсикологічної характеристики дії дослідних наночастинок металів дозволяє теоретично обґрунтувати безпечні регламенти їх використання на цільових тваринах і птиці.

Висновки. За підсумком результатів біохімічних досліджень встановлено, що за умов кормового стресу NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозах 0,2 і 1,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,03 і ≈ 0,15 мг/кг маси тіла) викликають адаптогенну дію на організм білих щурів із оптимальним терміном застосування – 56 і 28 діб відповідно. Мембранопротективні ефекти NP LaVO₄:Eu³⁺ у організмі щурів цих дослідних груп у цілому виявлялися у відновленні процесів переамінування, уповільненні утворення продуктів ПОЛ (зниження рівня ДК і МДА; (P < 0,05)) у фізіологічних межах поряд із визначеним посиленням загальної АОА та адаптаційною активацією каталази (P < 0,05) у порівнянні з тваринами контрольної та III дослідної груп відповідно. Проте, тривале пероральне введення NP LaVO₄:Eu³⁺ у дозі 2,0 мг/дм³ питної води (≈ 0,30 мг/кг маси тіла) в організмі щурів спричинюють гепато(cito-)токсичну дію, що має незворотній характер та супроводжується зниженням рівня структурних показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГЛ та ЗЛ; (P < 0,05)), витрачанням обох ланок антиоксидантних ресурсів (зниження загальної АОА та каталазоної активності; (P < 0,05)) та індукцією інтенсивності процесів ліпопероксидації (надмірне утворення токсичних

мембранальтеруючих продуктів – ДК; ($P < 0,05$) поряд із визначеною гіперензимемією АЛТ і гіпоензимемією АСТ ($P < 0,05$) відповідно.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження розподілу Лантану в організмі білих щурів за умов кормового стресу.

Бібліографічні посилання:

1. Begriche, K., Massart, J., & Robin, M.-A. (2011). Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol*, 54, 773–794.
2. Bono, D. P. (1994). Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover. *QJM*, 87(8), 445–453.
3. Borysevych, V. B. (2009). Nanotekhnolohiia u veterynarnii medytsyni (vprovadzhennia innovatsiinykh tekhnolohii) [Nanotechnology in veterinary medicine (introduction of innovative technologies)]. K.: TOV Nanomaterialy i nanotekhnolohii. 232. (in Ukrainian)
4. Cai, L., Nyachoti, C. M., & Kim, I. H. (2018). Impact of rare earth element-enriched yeast on growth performance, nutrient digestibility, blood profile, and fecal microflora in finishing pigs. *Canadian Journal of Animal Science*, 98(2), 347–353. <https://doi.org/10.1139/cjas-2017-0089>
5. Cai, L., Park, Y. S., Seong, S. I., Yoo, S. W., & Kim, I. H. (2015). Effects of rare earth elements-enriched yeast on growth performance, nutrient digestibility, meat quality, relative organ weight, and excreta microflora in broiler chickens. *Livestock Science*, 172, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.11.013>
6. Chystiakova, E. Ie., Smolienko, N. P., Bielkina, I. O., Korenieva, Ye. M., Klochkov, V. K. & Velychko N. F. (2020). Vykorystannia nanochastynok ortovanadativ ridkiszozemelnykh elementiv dlia koreksii reproduktyvnykh rozladiv v eksperymenty [The use of orthovanadate nanoparticles of rare earth elements for the correction of reproductive disorders in an experiment]. Zdobutky ta dosiahnennia prykladnykh ta fundamentalnykh nauk XXI stolittia: materialy mizhnarodnoi naukovoï konferentsii (7 serpnia, Cherkasy, Ukraina: MTsND), 1, 112-115. <https://doi.org/10.36074/07.08.2020.v1.10> (in Ukrainian)
7. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities L 358*, 1986, 1–29.
8. Diet. Meat Free Rat and Mouse Diet (SF00-100) (2015): URL: https://www.specialtyfeeds.com/new/wp-content/uploads/2022/06/meat_free_rm.pdf
9. DSTU 4687:2006. Kombikormy, premiksi, vitaminni preparaty, produktsiia ptakhivnytstva. Metody vyznachennia vitaminiv A, E, V2 ta karotynoidiv [Compound feed, premixes, vitamin preparations, poultry products. Methods of determination of vitamins A, E, B2 and carotenoids]. Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 20. (in Ukrainian)
10. DSTU EN 14082:2019. Produkty kharchovi. Vyznachennia vmistu svyntsiu, kadmiiu, tsynku, midi, zaliza ta khromu metodom atomno-absorbtsiinoï spektrometrii (AAS) pislia sukhooho ozolennia [Food products. Determination of lead, cadmium, zinc, copper, iron and chromium content by atomic absorption spectrometry (AAS) after dry ashing] (EN 14082:2003, IDT). Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 18. (in Ukrainian)
11. DSTU ISO 5983:2003. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu azotu i obchyslennia vmistu syroho bilka metodom Kieldalia [Fodder for animals. Determination of nitrogen content and calculation of crude protein content by the Kjeldahl method.]. Vved. 2005-07-01. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2007, 12. (in Ukrainian)
12. DSTU ISO 6492:2003. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu zhyru [Fodder for animals. Determination of fat content]. Vved. 2005-07-01. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2005, 12. (in Ukrainian)
13. DSTU ISO 6865:2004. Kormy dlia tvaryn. Vyznachennia vmistu syroi klitkovyny metodom promizhnoho filtruvannia [Fodder for animals. Determination of the content of crude fiber by the method of intermediate filtration]. Vved. 2004-11-30. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 2004, 14. (in Ukrainian)
14. Durmuş, O., & Bölükbaşı, Ş. C. (2015). Biological activities of lanthanum oxide in laying hens. *The Journal of Applied Poultry Research*, pfv052. <https://doi.org/10.3382/japr/pfv052>
15. Dyomshina, O. O., Ushakova, G. O., & Stepchenko, L. M. (2017). The effect of biologically active feed additives of humilid substances on the antioxidant system in liver mitochondria of gerbils. *Reg. Mech. Biosyst*, 8(2), 185–190.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986, 53.
17. Falfushynska, H. I., Hnatyshyna, L. L., Turta, O. O., Stoliar, O. B., Mitina, N. Ie., Zaichenko, O. S. & Stoika, R. S. (2013). Funktsii metalotioneiniv na systemy antyoksydantnoho zakhystu za dii kobalt- ta tsynkvmisnykh nanokompozytiv na karasia sribliastoho *Carassius auratus gibelio* [Functions of metallothioneins on antioxidant protection systems under the action of cobalt- and zinc-containing nanocomposites on silver crucian carp *Carassius auratus gibelio*]. *Ukr Biochem J*, 85(3), 52–61. <https://doi.org/10.15407/ubj85.03.052> (in Ukrainian)
18. Fang J, Huang Y, & Gong H. (1994). A study of feeding rare earth elements to black-bone silky fowl. *Fujian J. Husb. Vet.*, 3, 28-9.
19. Goc, A. (2006). Biological activity of vanadium compounds. *Open Life Sciences*, 1(3). 314–332 <https://doi.org/10.2478/s11535-006-0029-z>
20. Greulich, C., Braun, D., Peetsch, A., Diendorf, J., Siebers, B., Epple, M., & Köller, M. (2012). The toxic effect of silver ions and silver nanoparticles towards bacteria and human cells occurs in the same concentration range. *RSC Advances*, 2(17), 6981. doi:10.1039/c2ra20684f
21. Grygorova, G. V., Klochkov, V. K., Sedyh, O. O., & Malyukin, Yu. V. (2013). Coagulation of Colloidal Solutions of Rod-Like Luminescent Nanoparticles nLaVO₄: Eu³⁺. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*, 4(2), 202-210.

22. Gruzewska, K., Michno, A., Pawelczyk, T., & Bielarczyk, H. (2014). Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J. Physiol. Pharmacol.* 65(5), 603-611.
23. Jia, H. Y., Liu, Y., Zhang, X. J., Han, L., Du, L. B., Tian, Q., & Xu, Y. C. (2009). Potential Oxidative Stress of Gold Nanoparticles by Induced-NO Releasing in Serum. *Journal of the American Chemical Society*, 131(1), 40-41. <https://doi.org/10.1021/ja808033w>
24. Joshi, M., Sodhi, K. S., & Pandeyetal, R. (2014). Cancer chemotherapy and hepatotoxicity: anupdate. *IndoAm J Pharm Res*, 4(6), 2976-2984.
25. Klochkov, V. K., Grigorova, A. V., Sedyh, O. O. & Yu.V. Malyukin (2012). Characteristics of nLnVO₄ : Eu³⁺(Ln = La, Gd, Y, Sm) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. *J. Appl. Spectrosc.*, 79(5), 726-730. <https://doi.org/10.1007/s10812-012-9662-7>
26. Klochkov, V. K., Malysenko, A. I., Sedykh, O. O., & Y. V. Malyukin (2011). Wet chemical synthesis and characterization of luminescent colloidal nanoparticles: ReVO₄ : Eu³⁺(Re = La, Gd, Y) with rodlike and spindle-like shape. *Functional materials*, 18(1), 111-115. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/135437>
27. Kutsan, O. T., Romanko, M. Ie., Orobchenko, O. L., & Ushkalov, V. O. (2016). Toksyko-biokhimichna otsinka nanometaliv za systemnymi markerami pry zastosuvanni u veterynarii medytsyni [Toxico-biochemical assessment of nanometals by systemic markers when used in veterinary medicine]. *Kharkiv: NTMT.* 328. (in Ukrainian)
28. Liu, Q., Wang, C., Huang, Y. X., Dong, K. H., Yang, W. Z., & Wang, H. (2008). Effects of lanthanum on rumen fermentation, urinary excretion of purine derivatives and digestibility in steers. *Animal Feed Science and Technology*, 142(1-2), 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.anifeeds.2007.08.002>
29. Maliukina, M. Iu., Piliat, L. V., Siedykh, O. O., Klochkov, V. K., & Kavok, N. S. (2018). Ahrehatsiina stiikist nanochastynok na osnovi rikdisnozemelnykh elementiv v riznomu mikrotochenni ta biolohichnykh seredovyshchakh [Aggregation stability of nanoparticles based on rare earth elements in various microenvironments and biological environments]. *Biofizychnyi visnyk*, (40), 5-16. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-01> (in Ukrainian)
30. Marques, G. L., Neto, F. F., & Oliveira, C. A. (2015). Oxidative damage in the aging heart: An experimental rat model. *The Open Cardiovasc. Med. J.*, 9, 78-82.
31. Oliver, A. E., Crowe, L. M., & Crowe, J. H. (1998). Method for dehydration-tolerance: depression of the phase transition temperature in dry membranes and carbohydrate vitrification. *Seed Sci Res*, 8(2), 211-221.
32. Prokopiuk V.Yu., Tkachenko, A.S., Onishchenko A.I.... Klochkov, V.K. (2022). LaVO₄: Eu³⁺ nanoparticles show no genotoxicity on fibroblast cultures. The International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2022). Abstract Book of participants of the International research and practice conference, 25-27 August 2022, Lviv. Edited by Dr. Olena Fesenko. Kyiv: LLC APF POLYGRAPH SERVICE, 238.
33. Prylutska, S. V., Rotko, D. M., Prylutskyi, Yu. I., & Rybalchenko, V. K. (2012). Toksychnist vuhletsevykh nanostruktur u systemakh in vitro ta in vivo [Toxicity of carbon nanostructures in in vitro and in vivo systems]. *Such Probl Toks Kharch Khim Bezpeky*, 3-4(58-59), 49-57. (in Ukrainian)
34. Prylutska, S. V., Grynyuk, I. I., Matyshevska, O. P., Prylutskyi, Y. I., Ritter, U., & Scharff, P. (2008). Anti-oxidant Properties of C60 Fullerenes in vitro. *Fuller, Nanotub Carbon Nanostruct*, 16(5-6), 698-705. <https://doi.org/10.1080/15363830802317148>
35. Reka, D., Thavasiappan, V., Selvaraj, P., Arivuchelvan, A. & Visha, P. (2019). Influence of rare earth elements on production performance in post peak layer chickens *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 7(2), 292-295.
36. Renner, L., Schwabe, A., Döll, S., Höltershinken, M., & Dänicke, S. (2011). Effect of rare earth elements on beef cattle growth performance, blood clinical chemical parameters and mitogen stimulated proliferation of bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro and ex vivo. *Toxicology Letters*, 201(3), 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.01.014>
37. Rosenberger, G. (1990). Die klinische Untersuchung des Rindes / G. Dirksen, H.-D. Gründer, M. Stöber (Hrsg.). 3 Aufl. Berlin ; Hamburg : Paul Parey, 1990, 531.
38. Russel, N. J., & Fukunga, N. A. (1990). Comparison of thermal adaptation of membrane lipids in psychrophilic and thermophilic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, 75(2-3), 171-182.
39. Scibior, A., Pietrzyk, L., Plewa, Z., & Skiba, A. (2020). Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 126508. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126508>
40. Serova, D., Taran, O., & Domshyna, O. (2016). Biolohichna aktyvnist preparativ na osnovi huminovykh rečovyn u pechintsi pishchanok [Biological activity of preparations based on humic substances in the liver of gerbils]. *Visn. Dnipr. un-tu. Biolohiia, Ekolohiia*, 24(2), 410-415. (in Ukrainian)
41. Shan, H., Yan, R., & Diaetal, J. (2015). Involvement of caspases and their upstream regulators in myocardial apoptosis in a rat model of selenium deficiency-induced dilated cardiomyopathy. *J Trace Elements Med Biol*, 31, 85-91.
42. Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. (2012). «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» [On the protection of animals from cruel treatment]. (in Ukrainian)
43. Stegnij, B.T., Kovalenko, L.V., Roman'ko, M.Je., Ushkalov, V.O., Dolec'kyj, S.P., Bojko, V.S., Krotovs'ka, Ju.M. & Matjusha, L.V. (2009). Metodychni rekomendacii «Metody perekysnogo okysnennja lipidiv ta jogo reguljacija u biologichnykh ob'jektah». [Methodical recommendations "Methods of peroxide oxidation of lipid and that regulation in biological processes"]. 64. (in Ukrainian)
44. Tariq, H., Sharma, A., Sarkar, S., Ojha, L., Pal R.P., & Mani, V. (2020). Perspectives for rare earth elements as feed additive in livestock — A review. *Asian-Australas J. Anim. Sci.*, 33(3), 373-381. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0242>
45. Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). Laboratorni metody doslidzen u biolohii, tvarynnystvi ta

veterynarii medytsyni : dovidnyk [Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook] / pid red. Vlizla V.V., Lviv, SPOLOM, 764. (in Ukrainian)

46. Vrček, I. V., Žuntar, I., Petlevski, R., Pavičić, I., Dutour Sikirić, M., Čurlin, M., & Goessler, W. (2016). Comparison of in vitro toxicity of silver ions and silver nanoparticles on human hepatoma cells. *Environmental Toxicology*, 31(6), 679–692. <https://doi.org/10.1002/tox.22081>

47. Wang, M.Q., Xu, Z.R. (2003). Effect of supplemental lanthanum on the growth performance of pigs. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.*, 16, 1360–1363. <https://doi.org/10.5713/ajas.2003.1360>

48. Wu J, Zhang Z, & Yan J. (1994). An initial study on effect of adding rare earth element on productivity of egg laying breeder hens. *Ning. Xia Sci. Technol. Farming For.*, 4, 36–8.

49. Xun, W., Shi, L., Hou, G., Zhou, H., Yue, W., Zhang, C., & Ren, Y. (2014). Effect of Rare Earth Elements on Feed Digestibility, Rumen Fermentation, and Purine Derivatives in Sheep. *Italian Journal of Animal Science*, 13(2), 3205. <https://doi.org/10.4081/ijas.2014.3205>

Masliuk A. V., PhD student, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine

Orobchenko O. L., Doctor of Veterinary Sciences, Senior Researcher, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine

Romanko M. Ye., Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, State Scientific Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise, Kyiv, Ukraine

Koreneva Yu. M., Junior Research Fellow, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine

Klochkov V. K., Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Yefimova S. L., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Kavok N. S., Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Kurbatska O. V., Junior Researcher, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Kharkiv, Ukraine

The state of metabolic parameters of the blood in white rats under conditions of long-term oral administration of lanthanum orthovanadate nanoparticles under food stress

Based on the proven protective properties of nanoparticles of lanthanum orthovanadate activated by europium (NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$), a possible direction of their application is the use as a feed additive, since inorganic (oxides, chlorides, nitrates) and organic (citrate, fodder yeast, enriched) lanthanum is already used in the world animal husbandry, positively affecting the growth qualities of pigs and broiler chickens, egg productivity of laying hens, improve the daily gain and milk production of cattle, the digestibility of nutrients in the diet of sheep. However, the effectiveness of the feed additive implies a long-term introduction into the body of animals and should be confirmed by an improvement in the state of the body under conditions of a stress factor. Therefore, the purpose of this work was to study the state of metabolic parameters of the blood of rats with subchronic oral intake of lanthanum orthovanadate nanoparticles against the background of feed stress. Experimental samples of NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (rod-shaped geometry; size 8×80 nm; initial concentration 1.0 g/dm^3) were used in the work. Experimental studies on rats were carried out on the basis of the vivarium of the NSC «IEKVM». The object of research was 140 mature male Wistar rats with an initial weight of 220–230 g were used as the object of research. Four groups of animals, 35 rats each, were formed according to the principle of analogues. During the experiment, animals of the control group received drinking water without additives; rats of the experimental group I were fed with a solution of NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ at a dose of 0.2 mg/dm^3 ($\approx 0.03 \text{ mg/kg}$ of body weight); II experimental group - at a dose of 1.0 mg/dm^3 ($\approx 0.15 \text{ mg/kg}$ body weight) and rats III experimental group – at a dose of 2.0 mg/dm^3 ($\approx 0.30 \text{ mg/kg}$ body weight). Drinking was carried out for 56 days, then it was completed and the rats were observed for another 14 days. An unbalanced diet for nutrients was used as a stress factor. As a result of the work, it was found that under feed stress NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ in doses of 0.2 and 1.0 mg/dm^3 of drinking water (≈ 0.03 and $\approx 0.15 \text{ mg/kg}$ of body weight) have an adaptogenic effect on the body of whites. rats with the optimal period of application – 56 and 28 days, respectively. However, long-term oral administration of NP $\text{LaVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ at a dose of 2.0 mg/dm^3 of drinking water ($\approx 0.30 \text{ mg/kg}$ of body weight) in rats has a hepato(cyto-)toxic effect, which is irreversible and is accompanied. The prospect of further research in this direction is to determine the distribution of Lanthanum in the body of white rats under food stress.

Key words: lanthanum orthovanadate nanoparticles; feed stress; aminotransferases; lipid peroxidation; white rats; cytotoxicity; adaptogenic action.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ ПРИ ЛІКУВАННІ КОТІВ, ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНИЙ РИНОТРАХЕЇТ

Петров Роман Вікторович

доктор ветеринарних наук, професор
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0001-6252-7965
romanpetrov1978@gmail.com

Решетило Олександр Іванович

кандидат ветеринарних наук, доцент
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0002-5167-3622
reshetilooi@ukr.net

Зон Григорій Анатолійович

кандидат ветеринарних наук, професор
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0001-8205-4149
zongregory1@gmail.com

Кистерна Олеся Сергіївна

кандидат ветеринарних наук, доцент
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0003-4010-6101
lesya_sumy2008@ukr.net

Решетило Євгеній Олександрович

магістрант
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0009-0004-4447-4600
morglen90@gmail.com

У статті наведені дані щодо розповсюдження герпесвірусного ринотрахеїту котів в м. Суми в центральному районі та прилеглих районах міста. В результаті досліджень встановлено, що герпесвірусний ринотрахеїт котів має широке розповсюдження і регулярно випадки захворювань зареєстровано в ветеринарній клініці «Ветсервіс». Визначено породні, вікові особливості перебігу захворювання та сезонність герпесвірусного ринотрахеїту котів. Діагноз на герпесвірусний ринотрахеїт встановлювали комплексно спираючись на епізоотологічні, клінічні, патологоанатомічні дані, одночасно диференціювали герпесвірусний ринотрахеїт проводили від наступних хвороб: каліцивірусна інфекція, хламідіоз, бордетельоз. Герпесвірусний ринотрахеїт котів досить часто реєструється м. Суми: так, у 2019 році кількість зареєстрованих випадків захворювання котів на герпесвірусний ринотрахеїт становила 101, у 2020 році – 127, у 2021 році – 114 та 2022 року – 129. На герпесвірусний ринотрахеїт частіше хворіли коти віком 1-8 років – в 283 випадках (60,1 %), рідше хворіли кошенята до 6 місячного віку – 99 випадків (21,0 %) та молоді коти віком 6-12 місяців – 52 випадків (11,0 %). Доведено, що рідко хворіли коти віком старше 8 років – 37 випадків (7,9 %). Встановлено, при аналізі породної складової, що найчастіше хворіли безпородні коти та метиси – 351 випадок, що становить 74,5 %, рідше хворіли британські коти – 25 випадків (5,3 %), коти породи донський сфінкс – 13 випадків (2,8 %), персидські коти – 35 випадків (7,4 %), сіамські – 12 випадків (2,5 %), шотландська висловуха – 28 випадків (5,9 %), російська блакитна – 7 випадків (1,5 %).

При розробці схем лікування котів від герпесвірусного ринотрахеїту використовували імуностимулятори «Імунофан» та «Фоспреніл». Використання імуностимулятора «Імунофан» у поєднанні «CAT-PROTECT 4», засобами симптоматичної терапії та антибіотиком «Кобактан» є експериментально найбільш ефективною схемою для лікування котів, хворих на герпесвірусний ринотрахеїт.

Ключові слова: вірусні хвороби, вірусологічні дослідження, діагностика, імунна корекція, хвороби дрібних тварин.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.12>

Вступ. Герпесвірусний ринотрахеїт котів є інфекційною хворобою, спричиненою вірусом котячого герпесу типу 1 (FHV-1), і вважається основною причиною

виразок кон'юнктиви та рогівки у котів, а також інфекцій верхніх дихальних шляхів (Macías & Navarro, 2018). FHV-1 вперше був виділений у США в 1957 році від

кота, який страждав на захворювання верхніх дихальних шляхів (Maeda et al., 1998). Вважається, що більше 90 % котів є серопозитивними щодо FHV-1, принаймні 80 % інфікованих котів залишаються латентно інфікованими протягом усього життя, а після одужання приблизно 45 % латентно інфікованих котів виділяють вірус протягом життя (Maggs & Clarke, 2005). Клінічні ознаки та ступінь тяжкості змінюються залежно від штаму вірусу, віку та стану імунітету кожної тварини, тому молодші тварини більш сприйнятливі до інфекції (Monne Rodriguez et al., 2017). Гостра інфекція верхніх дихальних шляхів та очей, спричинена FHV-1, часто проявляється гарячкою, депресією, анорексією, млявістю, виділеннями з очей та/або носа від серозних до гнійних, лицьовим або назальним дерматитом, кон'юнктивітом, частим чханням, підвищеним слиновиділенням, кашлем (Bol & Bunnik, 2015), виразковий кератит, еозинофільний кон'юнктивіт, сухий кератокон'юнктивіт і дендритні виразки рогівки, які є патогномонічними ознаками (Lewin et al., 2018). У маленьких кошенят дослідники відмічали пневмонію та значні показники смертності (Holst et al., 2005). Також дослідниками були зареєстровані рідкісні форми FHV-1, які були пов'язані з утворенням виразок шкіри, гінгівостоматиту, гастриту та панкреатиту (Chvala-Mannsberger et al., 2009; Zicola et al., 2009). Сильна імунна відповідь зазвичай може припинити клінічне захворювання протягом 2–3 тижнів (Nasissse et al., 1989).

Збудник герпесвірусного ринотрахеїту котів FHV-1 є представником родини *Herpesviridae*, підродини *Alphaherpesvirinae* та роду *Varicellovirus*. Розмір віріону коливається від 120 до 180 нм, з ядром, що містить дволанцюговий геном вірусної ДНК, ікосаедричний капсид, оточений тегументним шаром, і ліпідну оболонку з глікопротеїновими шипами (Maes, 2012). Геном вірусної ДНК складається з унікальних довгих (UL) 104 Кбіт/с і унікальних коротких (США) 30 Кбіт/с послідовностей, фланкованих інвертованими повторюваними ділянками, які називаються кінцевими та інвертованими повторами довгими (Lewin et al., 2018). Антигенно всі ізоляти FHV-1 належать до одного серотипу, і аналіз їх ДНК рестриктазою показує, що вони загалом однорідні, хоча для деяких штамів були задокументовані незначні генетичні зміни (Gaskell et al., 2007). Дослідниками було визначено, що FHV-1 містить 23 асоційованих з віріоном білка (Tai et al., 2010). Чотири вірусних білка розглядаються як фактори вірулентності: тимідинкіназа (TK), серин/треонін протеїназа (US3), gE та gC (Yang et al., 2020).

FHV-1 в основному заражає домашніх кішок, але леви та гепарди також чутливі. Кішки будь-якого віку, статі чи породи сприйнятливі, але тяжкий синдром зазвичай обмежується кошенятами віком до шести місяців (Henzel, et al., 2012). Природні шляхи передачі FHV-1 включають назальний, оральний та кон'юнктивальний шляхи (Stiles, 2003). Передача відбувається переважно через прямий контакт між інфікованими та неінфікованими котами; однак непряма передача може відбуватися через заражені клітки, їжу та обладнання

для догляду (Maggs & Clarke, 2005). Вважається, що FHV-1 відповідає за понад 50 % усіх підтверджених вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів у котів (Townsend et al., 2013). Щеплення від FHV-1 включені в план основних вакцинацій для кішок. Всесвітня ветеринарна асоціація дрібних тварин наполегливо рекомендує вакцинувати кошенят проти інфекції FeHV-1 через 1–2 місяці з наступною дозою через 2–4 тижні (Lee et al., 2021). Використовувані вакцини FHV-1 зазвичай комбінують з вакцинами проти вірусу котячої панлейкопенії (FPV) та котячого кальцивірусу (FCV) (Lewin et al., 2018). Комерційно доступні модифіковані живі вакцини та інактивовані вакцини, як правило, безпечні та забезпечують належний захист, однак вони не запобігають інфекції, виділенню вірусу або встановленню стану носія (Gaskell et al., 2007). Попередній діагноз інфекції FHV-1 зазвичай ставлять на підставі клінічних ознак. Захворювання на герпесвірусний ринотрахеїт котів можна запідозрити, коли спостерігаються патогномонічні дендритні виразки (Sandmeyer et al., 2010). Клінічно існує значна кореляція між клінічними ознаками гострого FHV-1 та FCV, але інфекції FHV-1 характеризуються високою температурою та виразками рогівки, однак виразки піднебіння, язика та горла частіше зустрічаються при FCV-інфекціях (Stiles, 2003). Прямий тест на флуоресцентні антитіла (FA), твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA), виділення вірусу (VI) і ПЛР є звичайними лабораторними процедурами для ідентифікації присутності FHV-1 у зразках тканин або мазках (Maggs, 2005). Незважаючи на те, що ці підходи є адекватними для виявлення вірусу під час гострих стадій інфекції, їм може бракувати чутливості, необхідної для виявлення FHV при хронічних інфекціях, де виділення вірусу низьке (Burgesser, et al., 1999).

Метою нашої роботи було визначити сучасний стан з розповсюдження герпесвірусного ринотрахеїту котів в м. Суми та розробити сучасні схеми лікування котів при цьому захворюванні з використанням імуностимуляторів.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на кафедрі вірусології, патанатомії та хвороб птиці Сумського НАУ та ветеринарній клініці «Ветсервіс» м. Суми. Проводили ретроспективний аналіз динаміки захворювань котів на герпесвірусний ринотрахеїт у центральному та прилеглих мікрорайонах м. Суми за 2019–2022 рр. за даними ветеринарної клініки «Ветсервіс». Також визначали породні, вікові особливості перебігу захворювання та його сезонність.

Діагноз на герпесвірусний ринотрахеїт у котів ставили комплексно враховуючи епізоотологічні, клінічні, патологоанатомічні та лабораторні дані.

Результати. На першому етапі досліджень було проведено вивчення ветеринарної звітності щодо поширення герпесвірусного ринотрахеїту котів в центральному та прилеглих мікрорайонах м. Суми. Встановлено, що герпесвірусний ринотрахеїт котів має широке розповсюдження. Дані щодо зареєстрованих випадків цього захворювання наведені на рис. 1

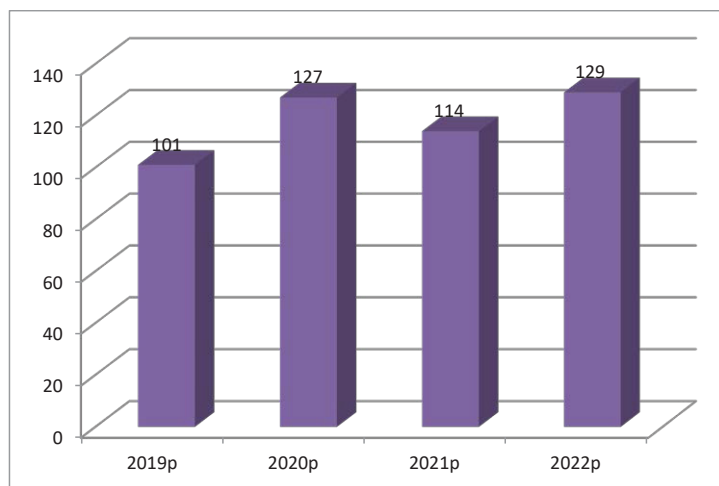


Рис. 1. Динаміка захворювання котів на герпесвірусний ринотрахеїт у центральному та прилеглих мікрорайонах м. Суми за 2019-2022 рр. за даними клініки ветеринарної медицини «Ветсервіс» м. Суми.

Починаючи з 2019 року кількість випадків захворювання складала 101 і в подальшому мала тенденцію до збільшення, і в 2022 році таких випадків було зареєстровано вже 129. Дані факти свідчать про постійну персистенцію збудника герпесвірусного ринотрахеїту серед котів центрального та прилеглих районів м. Суми.

В подальшому був проведений аналіз вікової залежності котів щодо випадків захворювання на герпесвірусний ринотрахеїт (табл. 1).

В результаті аналізу даних встановлено, що частіше реєстрували хворобу у котів віком 1-8 років – в 283 випад-

ках (60,1 %), рідше хворіли кошенята до 6 місячного віку – 99 випадків (21,0 %) та молоді коти віком 6-12 місяців – 52 випадків (11,0 %). Доведено, що рідко хворіли коти віком старше 8 років – 37 випадків (7,9 %).

На наступному етапі було проаналізовано кількість захворівших котів на герпесвірусний ринотрахеїт в залежності від породи, що наведено в таблиці 2.

Із таблиці 2 видно, що найчастіше хворіли безпородні коти та метиси – 351 випадок, що становить 74,5 %, рідше хворіли британські коти – 25 випадків (5,3 %), коти породи донський сфінкс – 13 випадків (2,8 %), персидські

Таблиця 1

Динаміка захворювання котів на герпесвірусний ринотрахеїт в залежності від віку за 2019 – 2022

Вік котів	Роки								Всього за 2019-2022	
	2019		2020		2021		2022			
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
Кошенята до 6 місяців	24	23,8	32	25,2	21	18,4	22	17,1	99	21,0
Від 6 до 12 місяців	11	10,9	12	9,4	11	9,6	18	14,0	52	11,0
1-8 років	58	57,4	73	57,5	74	64,9	78	60,5	283	60,1
Старші за 8 років	8	7,9	10	7,9	8	7,0	11	8,5	37	7,9
Всього	101	100,0	127	100	114	100	129	100	471	100

Таблиця 2

Кількісне співвідношення захворювання котів на герпесвірусний ринотрахеїт в залежності від породи за 2019 – 2022 р.р.

№ п/п	Порода	Кількість	
		гол.	%
1.	Безпородні та метиси	351	74,5
2.	Британська блакитна	25	5,3
3.	Донський сфінкс	13	2,8
4.	Персидська	35	7,4
5.	Сіамська	12	2,5
6.	Шотландська висловуха	28	5,9
7.	Російська блакитна	7	1,5
	Всього	471	100

коти – 35 випадків (7,4 %), сіамські – 12 випадків (2,5 %), шотландська висловуха – 28 випадків (5,9 %), російська блакитна – 7 випадків (1,5 %). Високий рівень захворюваності безпородних котів та метисів пов'язаний з їх активним способом життя та можливим широким контактом зі збудниками інфекційних хвороб у природі.

За нашими спостереженнями інкубаційний період при герпесвірусному ринотрахеїті котів тривав від 3 до 10 діб. Відмічали частіше гострий, рідше підгострий та хронічний перебіг герпесвірусного ринотрахеїту котів.

Захворювання супроводжувалось пригніченням, зниженням апетиту, чханням, наявністю серозних виділень. В подальшому підвищувалась температура тіла тварини до показників 39,5-40,5°C. Після початку серозних виділень з очей та носа на другу-третю добу, відмічався гнійний кон'юнктивіт, двостороннє випадання третьої повіки, гіперсалівація, а пізніше – виразковий кератит, серозне, катарально-гнійне або фібринозне запалення верхніх дихальних шляхів. Поява некрозів слизових оболонок носової порожнини сприяють виникненню хронічного риніту та синуситів. У випадку розвитку асоційованих інфекцій (герпесвірусної та каліцивірусної, а також бактеріальної) або виникнення вторинних інфекцій спостерігають, як правило, несприятливий перебіг хвороби, розвиток бронхітів та бронхопневмоній, часто з летальним наслідком.

За даними наших спостережень хвороба триває від 1 до 2,5 тижнів.

Визначено, що вчасний початок лікування з 3-5 днів після початку клінічних ознак забезпечує збереження життя тварини, інакше може розвинути ускладнення у вигляді вірусної пневмонії, задишки, серцево-судинної недостатності, дегідратації організму, нашарування вторинної бактеріальної мікрофлори, що призводить до тяжкого перебігу інфекційного процесу з можливою загибеллю тварини навіть за умов проведення інтенсивної терапії.

У кошенят віком 1,5 – 6 місяців відмічався гострий та більш злоякісний перебіг ніж у котів старшого віку.

Діагноз встановили комплексно, спираючись на характерні клінічні ознаки хвороби: серозного та гнійного кон'юнктивіту, випадіння третьої повіки, гіперсалівації. Використовували дані анамнезу отриманого від власника тварини, щодо її вакцинації та напруженість епізодичної ситуації з герпесвірусного ринотрахеїту котів у м. Суми.

Диференційну діагностику герпесвірусного ринотрахеїту проводили від наступних хвороб: каліцивірусна інфекція, хламідіоз, бордетельоз.

Для котів, хворих на герпесвірусний ринотрахеїт, створювали необхідні для одужання умови утримання. Для цього хворих котів утримували в кімнатних умовах з заборонаю випускати їх на вулицю. Власникам котів рекомендували забезпечити тварин теплою кип'яченою водою та дієтичними кормами.

Ми провели порівняльну оцінку імуномодуляторів «Імунофан» та «Фоспреніл» за герпесвірусного ринотрахеїту котів. Для цього ми сформували дві дослідні та контрольну групи котів-аналогів по 20 голів.

Для першої групи використовували імуномодулятор «Імунофан» в/м в дозі 0,3-0,5 см³/гол., протягом трьох діб, один раз на добу та глобулін «CAT-PROTECT 4», а також препарати, що направлені на усунення симптомів хвороби та антибіотик Кобактан протягом п'яти днів у дозі 0,3-0,5 см³/гол. на добу.

Для другої групи використовували імуномодулятор «Фоспреніл» в/м в дозі 0,5-0,8 см³/гол., протягом трьох діб, один раз на добу та глобулін «CAT-PROTECT 4», а також препарати, що направлені на усунення симптомів хвороби та антибіотик Кобактан протягом п'яти днів у дозі 0,3-0,5 см³/гол. на добу.

При лікуванні котів контрольної групи застосовували глобулін «CAT-PROTECT 4», а також препарати, що направлені на усунення симптомів хвороби та антибіотик Кобактан протягом п'яти днів у дозі 0,3-0,5 см³/гол. на добу.

Термін спостереження за тваринами дослідних та контрольної груп склав два тижні.

Результати ефективності імуностимуляторів «Імунофан» та Фоспреніл, при терапії котів, хворих на герпесвірусний ринотрахеїт, подані в таблиці 3.

Аналізуючи таблицю можемо стверджувати, що застосування схеми лікування з використанням імуномодулятору «Імунофан» в поєднанні із глобуліном «CAT-PROTECT 4», та засобами симптоматичними засобами та антибіотиком виявилось найбільш ефективною за лікування герпесвірусного ринотрахеїту котів, про що вказує відсутність загибелі тварин та швидкість одужання. Гірші показники виявились при застосуванні другої дослідної схеми з застосуванням імуномодулятора

Таблиця 3

Ефективність імуностимуляторів «Імунофан» та «Фоспреніл» при лікуванні котів, хворих на герпесвірусний ринотрахеїт

№ п/п	Показники	Групи котів					
		Перша дослідна		Друга дослідна		Контрольна	
		Кількість гол.	%	Кількість гол.	%	Кількість гол.	%
1	Хворих котів на початку досліді	20	100	20	100	20	100
2	загибло	-	-	1	5	3	15
3	залишилося хворими	2	10	2	10	2	10
4	одужало	18	90	17	85	15	75
5	тривалість хвороби, діб	5-9		6-10		10-14	

«Фоспреніл» - загинув один кіт і швидкість одужання більш тривала порівняно з першою дослідною групою.

Показники контрольної групи, виявились найгіршими. В цій групі одужання було найтриваліше (10-14 діб) та загинуло три тварини.

Таким чином імуномодулятори «Фоспреніл» або «Імунофан» в поєднанні з глобуліном «CAT-PROTECT 4», та симптоматичними засобами можна використовувати в ветеринарній практиці для лікування котів, хворих на герпесвірусний ринотрахеїт.

Обговорення. При аналізі літературних джерел виявлено, що герпесвірусний ринотрахеїт становить небезпеку для здоров'я та життя котів, спричиняє значні економічні та моральні збитки (Horimoto et al., 1992). Характеристиками представників *Alphaherpesvirinae* є їх короткий цикл реплікації, індукція довічної затримки, первинна в нейронах і, у більшості випадків, вузьке коло хазяїв (Maggs, 2005; Gaskell et al., 2007).

На нашу думку, напружена епізоотична ситуація з герпесвірусного ринотрахеїту котів, спричинена неналежною кількістю щепленого поголів'я котів, неконтрольованим вигульним утриманням котів, великою кількістю безпритульних котів. Це збігається з думкою інших дослідників (Chvala-Mannsberger, et al., 2009; Becker et al., 2020).

Завдання лікарів ветеринарної медицини, фелінологів, власників котів – профілактика герпесвірусного ринотрахеїту (Wieliczko & Płoneczka-Janeczko, 2010). Для вирішення цієї проблеми нагально є своєчасна вакцинація (Richards et al., 2006; Bergmann et al., 2020). Оскільки на сьогоднішній день є тенденція до розповсюдження герпесвірусного ринотрахеїту, то є потреба необхідності розробки та впровадження ефективних схем лікування хворих тварин від даної хвороби. Розробці методів лікування котів від герпесвірусного трахеїту присвячено ряд наукових праць (Gould, 2011; Sebbag et al., 2016; Thomas et al., 2016).

Ми провели порівняльну оцінку імуномодуляторів «Імунофан» та «Фоспреніл» за герпесвірусного ринотрахеїту котів. Застосування схеми лікування з використанням імуномодулятору «Імунофан» в поєднанні із глобуліном «CAT-PROTECT 4», та засобами симптоматичними засобами та антибіотиком виявилось найбільш ефективною за лікування герпесвірусного ринотрахеїту котів, про що вказує відсутність загибелі тварин та швидкість одужання.

Іншими дослідниками теж запропоновано використання в схемах лікування котів від герпесвірусного ринотрахеїту використання імуностимуляторів (Maggs, 2005; Snоеck, 2000).

Висновки. 1. Герпесвірусний ринотрахеїт є захворюванням котів, що часто реєструється у м. Суми: так, у 2019 році кількість зареєстрованих випадків захворювання котів на герпесвірусний ринотрахеїт становила 101, у 2020 році – 127, у 2021 році – 114 та 2022 року – 129.

2. На герпесвірусний ринотрахеїт частіше хворіли коти віком 1-8 років – в 283 випадках (60,1 %), рідше хворіли кошенята до 6 місячного віку – 99 випадків (21,0 %) та молоді коти віком 6-12 місяців – 52 випадків (11,0 %). Доведено, що рідко хворіли коти віком старше 8 років – 37 випадків (7,9 %).

3. Частіше хворіли безпородні коти та метиси – 351 випадок, що становить 74,5 %, рідше хворіли британські коти – 25 випадків (5,3 %), коти породи донський сфінкс – 13 випадків (2,8 %), персидські коти – 35 випадків (7,4 %), сіамські – 12 випадків (2,5 %), шотландська висловуха – 28 випадків (5,9 %), російська блакитна – 7 випадків (1,5 %).

5. Використання імуностимулятору «Імунофан» у поєднанні з глобуліном «CAT-PROTECT 4», а також препаратів, що направлені на усунення симптомів хвороби та антибіотику Кобактан є експериментально найбільш раціональною схемою для лікування котів, хворих на герпесвірусний ринотрахеїт. Збереженість тварин при застосуванні даної лікувальної схеми склала 100%.

Бібліографічні посилання:

1. Becker, A.S., Monteiro, F.L., Scariot, A.C.A., Chagas, D.B., Fischer, G., Lima, M.d., Hübner, S.O. (2020). High occurrence of feline alpha herpesvirus 1 and feline calicivirus in domestic cats from southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 40:685–689. doi: 10.1590/1678-5150-pvb-6641.
2. Bergmann, M., Speck, S., Rieger, A., Truyen, U., Hartmann, K. (2020). Antibody response to feline herpesvirus-1 vaccination in healthy adult cats. *J. Feline Med. Surg.* 22:329–338. doi: 10.1177/1098612X19845702.
3. Bol, S. & Bunnik, E.M. (2015). Lysine supplementation is not effective for the prevention or treatment of feline herpesvirus 1 infection in cats: A systematic review. *BMC Vet. Res.* 11:1–15. doi: 10.1186/s12917-015-0594-3.
4. Burgesser, K.M., Hotaling, S., Schiebel, A., Ashbaugh, S.E., Roberts, S.M., Collins, J.K. (1999). Comparison of PCR, virus isolation, and indirect fluorescent antibody staining in the detection of naturally occurring feline herpesvirus infections. *J. Vet. Diagn. Investig.* 11:122–126. doi: 10.1177/104063879901100203.
5. Chvala-Mannsberger, S., Bago, Z., Weissenböck, H. (2009). Occurrence, morphological characterization and antigen localization of feline herpesvirus-induced pneumonia in cats: A retrospective study (2000–2006) *J. Comp. Pathol.* 141:163–169. doi: 10.1016/j.jcpa.2009.04.008
6. Gaskell, R., Dawson, S., Radford, A., Thiry, E. (2007). Feline herpesvirus. *Vet. Res.* 38:337–354. doi: 10.1051/vetres:2006063.
7. Gould D. (2011). Feline herpesvirus-1: ocular manifestations, diagnosis and treatment options. *J Feline Med Surg* 13(5):333–346. doi: 10.1016/j.jfms.2011.03.010
8. Henzel, A., Brum, M.C.S., Lautert, C., Martins, M., Lovato, L.T., Weiblen R. (2012). Isolation and identification of feline calicivirus and feline herpesvirus in Southern Brazil. *Braz. J. Microbiol.* 43:560–568. doi: 10.1590/S1517-83822012000200017.
9. Holst, B.S., Berndtsson, L.T., Englund, L. (2005). Isolation of feline herpesvirus-1 and feline calicivirus from healthy cats in Swedish breeding catteries. *J. Feline Med. Surg.* 7:325–331. doi: 10.1016/j.jfms.2005.03.002.

10. Horimoto, T., Limcumpao, J., Xuan, X., Ono M., Maeda, K., Kawaguchi, Y., Kai, C., Takahashi, E., Mikami, T. (1992). Heterogeneity of feline herpesvirus type 1 strains. *Arch. Virol.* 126:283–292. doi: 10.1007/BF01309701.
11. Lee, Y., Maes, R.K., Kruger, J.M., Kiupel, M., Giessler, K.S., Soboll Hussey, G. (2021). Safety and efficacy of felid herpesvirus-1 deletion mutants in cats. *Viruses.* 13:163. doi: 10.3390/v13020163.
12. Lewin, A.C., Kolb, A.W., McLellan, G.J., Bentley, E., Bernard, K.A., Newbury, S.P., Brandt, C.R. (2018). Genomic, recombinational and phylogenetic characterization of global feline herpesvirus 1 isolates. *Virology.* 518:385–397. doi: 10.1016/j.virol.2018.03.018.
13. Macías, P. & Navarro, C. (2018). Molecular detection of feline herpesvirus by means polymerase chain reaction. *Dairy Vet. Sci. J.* 8:555736.
14. Maeda, K., Horimoto, T. & Mikami, T. (1998). Properties and functions of feline herpesvirus type 1 glycoproteins. *J. Vet. Med. Sci.* 60:881–888. doi: 10.1292/jvms.60.881.
15. Maes, R. (2012). Felid herpesvirus type 1 infection in cats: A natural host model for alphaherpesvirus pathogenesis. *ISRN Vet. Sci.* 2012:1–15. doi: 10.5402/2012/495830.
16. Maggs, D.J. & Clarke, H.E. (2005). Relative sensitivity of polymerase chain reaction assays used for detection of feline herpesvirus type 1 DNA in clinical samples and commercial vaccines. *Am. J. Vet. Res.* 66:1550–1555. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1550.
17. Maggs, D.J. (2005). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 20:94–101. doi: 10.1053/j.ctsap.2004.12.013.
18. Monne Rodriguez, J.M., Leeming, G., Köhler, K., Kipar, A. (2017). Feline herpesvirus pneumonia: Investigations into the pathogenesis. *Vet. Pathol.* 54:922–932. doi: 10.1177/0300985817720982.
19. Nasisse, M.P., Guy, J.S., Davidson, M.G., Sussman, W.A., Fairley, N.M. (1989). Experimental ocular herpesvirus-infection in the cat—sites of virus-replication, clinical-features and effects of corticosteroid administration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 30(8):1758–1768
20. Richards, J.R., Elston, T.H., Ford, R.B., et al. (2006). The 2006 American association of feline practitioners Feline Vaccine Advisory Panel report. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 229(9):1405–1441.
21. Sandmeyer, L.S., Waldner, C.L., Bauer, B.S., Wen, X., Bienzle, D. (2010). Comparison of polymerase chain reaction tests for diagnosis of feline herpesvirus, Chlamydia felis, and Mycoplasma spp. infection in cats with ocular disease in Canada. *Can. Vet. J.* 51:629.
22. Sebbag, L., Thomasy, S.M., Woodward, A.P., Knych, H.K., Maggs, D.J. (2016). Pharmacokinetic modeling of penciclovir and BRL42359 in the plasma and tears of healthy cats to optimize dosage recommendations for oral administration of famciclovir. *Am J Vet Res* 77(8):833–845. doi: 10.2460/ajvr.77.8.833
23. Snoeck, R. (2000). Antiviral therapy of herpes simplex. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 16(2):157–159.
24. Stiles, J (2003). Feline herpesvirus. *Clin Tech Small Anim Pract* 18(3):178–185. doi: 10.1053/svms.2003.yvms28
25. Tai, S.S., Niikura, M., Cheng, H.H., Kruger, J.M., Wise, A.G., Maes, R.K. (2010). Complete genomic sequence and an infectious BAC clone of feline herpesvirus-1 (FHV-1) *Virology.* 401:215–227. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.021.
26. Thomasy, S.M., Shull, O., Outerbridge, C.A., Lim, C.C., Freeman, K.S., Strom A.R., Kass, P.H., Maggs, D.J. (2016). Oral administration of famciclovir for treatment of spontaneous ocular, respiratory, or dermatologic disease attributed to feline herpesvirus type 1: 59 cases (2006–2013). *J Am Vet Med Assoc* 249(5):526–538. doi: 10.2460/javma.249.5.526
27. Townsend, W.M., Jacobi, S., Tai, S.-H., Kiupel, M., Wise, A.G., Maes, R.K. (2013). Ocular and neural distribution of feline herpesvirus-1 during active and latent experimental infection in cats. *BMC Vet. Res.* 9:1–9. doi: 10.1186/1746-6148-9-185.
28. Wieliczko A., Płoneczka-Janeczko K. (2010). Feline herpesvirus 1 and Chlamydia felis prevalence in cats with chronic conjunctivitis. *Pol. J. Vet. Sci.* 13:381–383.
29. Yang, D.-K., Kim, H.-H., Park, Y.-R., Yoo, J.Y., Choi, S.-S., Park, Y., An, S., Park, J., Kim, J., Kim, H.-J. (2020). Isolation and molecular characterization of feline herpesvirus 1 from naturally infected Korean cats. *J. Bacteriol. Virol.* 50:263–272. doi: 10.4167/jbv.2020.50.4.263
30. Zicola, A., Saegerman, C., Quatpers, D., Viandier, J., Thiry, E. (2009). Feline herpesvirus 1 and feline calicivirus infections in a heterogeneous cat population of a rescue shelter. *J. Feline Med. Surg.* 11:1023–1027. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.023.

Petrov R.V., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Reshetlyo O.I., Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Zon G.A., PhD, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Kysterna O.S., Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Reshetlyo Y.O., Student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Effectiveness of immunostimulants in the treatment of cats sick of herpesvirus rhinotracheitis

The article presents data on the spread of herpesvirus rhinotracheitis in cats in the city of Sumy in the central district and nearby areas of the city. As a result of the research, it was established that herpesvirus rhinotracheitis of cats is widespread and regular cases of the disease are registered in the "Vetservice" veterinary clinic. Pedigree, age-related features of the course of the disease and seasonality of herpesvirus rhinotracheitis in cats were determined. The diagnosis of herpesvirus rhinotracheitis was established based on comprehensive epizootological, clinical, patho-anatomical data, at the same time herpesvirus rhinotracheitis was differentiated from the following diseases: calicivirus infection, chlamydia, bordetellosis.

Herpesviral rhinotracheitis of cats is quite often registered in Sumy: yes, in 2019, the number of registered cases of herpesviral rhinotracheitis in cats was 101, in 2020 – 127, in 2021 – 114, and in 2022 – 129. Herpesviral rhinotracheitis was more common in cats aged 1-8 years - in 283 cases (60.1%), kittens under 6 months of age were less often sick - 99 cases (21.0%) and young cats aged 6-12 months - 52 cases (11.0%). It has been proven that cats older than 8 years were rarely sick - 37 cases (7.9%). When analyzing the breed component, it was established that purebred cats and mixed breeds were most often sick - 351 cases, which is 74.5%, British cats were less often sick - 25 cases (5.3%), Don Sphynx cats - 13 cases (2.8 %), Persian cats – 35 cases (7.4%), Siamese – 12 cases (2.5%), Scottish Fold – 28 cases (5.9%), Russian blue – 7 cases (1.5%).

Immunostimulants "Imunofan" and "Fosprenil" were used when developing treatment schemes for cats from herpesvirus rhinotracheitis. The use of immunostimulant "Imunofan" in combination with "CAT-PROTECT 4", means of symptomatic therapy and the antibiotic "Cobactan" is experimentally the most effective scheme for the treatment of cats suffering from herpesvirus rhinotracheitis.

Key words: *viral diseases, virological studies, diagnostics, immune correction, diseases of small animals.*

ЕМБІОТИК – СУЧАСНИЙ ЗАСІБ СТИМУЛЯЦІЇ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ

Рибачук Жанна Володимирівна

кандидат ветеринарних наук, доцент

Поліський національний університет, м. Житомир, Україна

ORCID: 0000-0003-2569-6721

zhrybachuk@ukr.net

У молочно-товарних фермах корови знаходяться під антигенним навантаженням, що може спричинювати у них інфекційний процес та, як наслідок, додаткові економічні збитки і витрати. Використання протибактеріальних засобів спричинює формування резистентності патогенних мікроорганізмів, тому використання лікарських засобів, які збільшують імунітет тварин є важливими питаннями ветеринарної медицини та тваринництва в цілому.

Ми провели дослідження на тільних коровах у одній із молочно-товарних ферм Житомирської області. Тваринам дослідної групи протягом 14-21 доби до отелу у питну воду додавали кормову добавку із розрахунку 0,5 л на 1 м³ питної води.

Встановлено достовірну ($P \leq 0,05$) різницю референтних значень лімфоцитів, нейтрофілів та еозинофілів, між показниками дослідної та контрольної груп. Кількість лімфоцитів у тварин, які отримували «ЕМБІОТИК» була більшою на 85% і становила $7,33 \pm 0,9$ Г/л до $3,96 \pm 0,55$ Г/л контрольної групи. Аналогічно реєстрували у дослідній групі, у фізіологічних межах, збільшення в 3 рази нейтрофілів у цільній крові, а саме $5,36 \pm 1,18$ Г/л до $1,7 \pm 0,37$ Г/л (група без «ЕМБІОТИКу») та еозинофілів $0,4 \pm 0,04$ Г/л у дослідній групі до $0,13 \pm 0,06$ Г/л середньостатистичного значення групи контролю. Загалом кількість лейкоцитів у крові корів, які отримували кормову добавку протягом 14 – 21 доби до отелу перевищували максимальну фізіологічну межу на 4,3 Г/л і була достовірно ($P \leq 0,05$) більшою в порівнянні із показниками корів, які утримувались за стандартною системою. Вважаємо, що отримані результати зміни лейкоцитарного профілю пов'язані із активізацією клітинної ланки імунітету, що є наслідком зменшення навантаження імунної системи патогенами, які надходять із шлунково-кишкового тракту.

У фізіологічних межах зареєстровано зміни середньостатистичних показників тромбоцитів крові корів дослідної групи. Зокрема тенденцію зменшення їх кількості на $14,18 \pm 41$ Г/л (на 6,15%), достовірне ($P \leq 0,05$) збільшення різниці на 2% між розподіленням тромбоцитів по об'єму та на 1% — між найменшим і найбільшим тромбоцитом. Вважаємо, що це є наслідком зменшення дисимінованого запалення в організмі тварин за рахунок прояву антипатогенної та опосередковано імуностимулюючої дії складових кормової добавки «ЕМБІОТИК».

Клінічним підтвердженням нашого пояснення слугує швидко (протягом 10–20 хвилин, через 3,5 – 4 години після отелу) відділення посліду у корів дослідної групи, що вказує на відсутність хронічних запальних процесів у плаценті.

Отже, випоювання коровам кормової добавки «ЕМБІОТИК» із розрахунку 0,5 л/м³ питної води протягом 14 - 21 доби до отелу, забезпечує активізацію клітинної ланки імунітету і надійним засобом профілактики затримки посліду.

Ключові слова: Пробиотик, кормова добавка, ЕМБІОТИК, корови, фагоцитоз, затримка посліду.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.13>

Вступ. Скотарство є стратегічною галуззю, оскільки забезпечує людство широким асортиментом продуктів харчування та сировиною для промисловості. За даними ФАО протягом 2022 року виробництво молока в світі було на 0,6% більшим відносно 2021 року і становило майже 930 млн. тон [8, 25].

Зменшення молочної продуктивності корів має багатокомпонентні негативні економічні наслідки. Однією із причин може бути захворювання через розвиток патогенів в травній трубці. Тому використання пробіотиків у раціоні є профілактичним заходом. Препарати, які містять симбіотичні мікроби формують оптимальний мікробний пейзаж шлунково-кишкового тракту, за рахунок збільшення корисних видів, знищуючи патогенні мікроби та забезпечуючи імунологічний гомеостаз організму тварини (Rybachuk et al., 2022; Butel, 2014; Fernández-Ciganda et al., 2021; Fernandes, 2018; Carvalho, 2019).

Використання *Lactobacillus plantarum* 299v сприяло підвищенню показників антиоксидантної та імунної системи (Jiang et al., 2020).

Зважаючи на результати наукових досліджень, пробіотики в раціоні – це альтернатива антибіотикотерапії. Використання пробіотиків в годівлі великої рогатої худоби за останні роки в країнах ЄС збільшується. Про це свідчить проведені опитування експертів з годівлі великої рогатої худоби 23 великих господарств Угорщини. Всі вони підтвердили позитивний вплив на організм тварин цього виду. Автори повідомляють, що протягом 2020 року у 31 країні ЄС сумарний продаж ветеринарних протимікробних препаратів склав 89 мг на коригувальну одиницю популяції, при цьому максимальний показник був 393,9 мг/одиницю популяції, а мінімальний – 2,3 мг/ОП (одиницю популяції). Із 23 ферм, пробіотики використовували 16 (69,9%) для оптимізації рубцевого травлення. Способи їхнього використання були різними: додавання

у питну воду, зволоження корму, у вигляді пасти (Zsoka Varhidi et al., 2022).

Тобто пробіотичні препарати є альтернативою використання антибіотиків та інших протимікробних препаратів.

Найбільше підвищення молочної продуктивності та інтенсивності росту тварин зареєстровано після додавання у раціон дріжджових культур. Це можливо, бо мікробні асоціації анаеробів рубця великої рогатої худоби приймають участь в травленні і ферментації рослинних полімерів до поживних речовин, що використовуються тваринами як джерело енергії. (Uyeno et al., 2015).

Встановлено, при використанні мультискладового пробіотика, у фекаліях реєстрували збільшення кількості корисної мікрофлори роду *Prevotella* та зменшення умовно-патогенної виду *Dorea*, тому автори зробили висновок, що це свідчить про посилення захисту рубця і кишечника, знижуючи ризик колонізації патогенними мікроорганізмами (Guo et al., 2022).

Є повідомлення, що використання телятам пробіотичних штамів *Lactobacillus johnsonii* TP 1.6 і *Lactobacillus reuteri* 1.3В обумовлювало збільшення корисних таксонів в кишечнику, в тому числі *Bifidobacterium Akkermansia* (Fernandez і ін., 2018). Введення до раціону козенят препаратів, які містили *Bacillus amyloliquefaciens* fsznc-06 та *Bacillus pumilus* fsznc також отримали позитивний мікробіологічний ефект (Zhang et al., 2020). В обох вище вказаних дослідженнях збільшення кількості мікробіологічних симбіотів сприяло росту сосочків рубця і тонкого відділу кишечника. А це свідчить про збільшення механічного бар'єру, локального імунітету і абсорбції поживних речовин. Численні дослідження науковців світу проведеними дослідженнями *in vitro* довели антимікробну дію щодо патогенних мікробів шлунково-кишкового тракту. Саме біоплівка корисної мікрофлори слизової травної трубки підтримують епітеліальний та біологічний бар'єр, що зменшує або ж унеможлиблює ймовірність розвитку збудників кишкових інфекцій. Значення біоплівки у забезпеченні гомеостазу організму висвітлено багатьма вченими у наукових статтях (Lin et al., 2020; Adeniyi et al., 2015; Prabhurajeshwar et al., 2019; Rokana et al., 2016; Bron et al., 2017; Lucey et al., 2021; Pyar et al., 2014).

Ladha and Jeevaratnam (2018) довели, що виділені із рубця здорової кози штами *Pedococcus pentosaceus* LJR1, LJR5, LJR9 проявляли антагонізм щодо *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*

Прояв антагоністичних властивостей корисної мікрофлори щодо деяких гельмінтів (*Eimeria* і *Cryptosporidium*) описано у науковій праці Travers et al. (2011).

Тому вивчення впливу пробіотиків на організм корів в після отельний період є актуальним питанням ветеринарної медицини.

Мета роботи – виявити зміни у деяких показниках імунітету у корів після отелу.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводили у молочно-товарній фермі Житомирського регіону. Дослідна та контрольна групи були сформовані за принципом аналогів за фізіологічним станом. Коровам дослідної групи до питної води додавали кормову добавку «ЕМБІОТИК» із розрахунку 0,5 л/1м³ води, 1 раз на три доби. Відбирали кров із підхвостової вени із використанням голкотримача, одноразових голок для венепункції та вакуаунерів марки EximLab з КЗ ЕДТА. Дослідження крові проводили протягом 4 годин після взяття, із використанням приладу «Аналізатор гематологічний BC-5000 Vet».

Результати. Резистентність у ссавців забезпечується багатьма факторами (слизові оболонки, мікробіом шкіри, шлунково-кишковий тракт, жовч, рН шлункового соку, корисна мікрофлора передшлунків та товстого кишечника та ін.). Резистентність не має специфічності і є фронтом у забезпеченні захисту макроорганізму.

Показовими є гематологічні фактори резистентності, які в сукупності формують об'єктивну характеристику про ступінь несприйнятливості організму тварини щодо патогенів. Фагоцитоз забезпечується лейкоцитами завдяки двох властивостей: амебоподібного руху до патогену та наявності в цитоплазмі ферментів. Морфологічні особливості цих клітин визначають їх поділ на групи. Зміна їх кількості та відношення між собою, є підставою робити висновки про причину і стадію розвитку інфекційного процесу. Результати загальної кількості лейкоцитів та його різновидів представлено у таблиці 1.

Після випоювання кормової добавки коровам протягом двох – трьох тижнів перед отелом ми реєстрували достовірне збільшення загальної кількості лейкоцитів на 8,75 Г/л, лімфоцитів на 3,37 Г/л та еозинофілів на 0,05 Г/л в порівнянні із середньостатистичними показниками тварин контрольної групи.

Зареєстровано лейкоцитоз (достовірність $P \leq 0,05$) у новотільних корів, які отримували «ЕМБІОТИК». Загальновідомо, що лейкоцитоз може бути фізіологічним (2-3

Таблиця 1

Кількість лейкоцитів у корів в перші три доби після отелу, $M \pm m$

Загальна кількість:	Дослід, n-10 $M \pm m$	Контроль, n-5	Референтні значення
лейкоцитів, Г/л	14,37±1,9*	5,62±0,6	4-11
лімфоцитів, Г/л	7,33±0,9*	3,96±0,55	2,5 – 7,5
моноцитів, Г/л	1,03±0,22	0,32±0,14	0 – 0,84
нейтрофілів, Г/л	5,36±1,18*	1,7±0,37	0,6 – 6,7
еозинофілів, Г/л	0,4±0,04*	0,13±0,06	0,1 – 1
базофілів, Г/л	0,09±0,02	0,04±0,02	0 – 0,5

Примітка. * – достовірність $P \leq 0,05$

години після годівлі, вагітність, дія температурного стрес фактора на організм в цілому) і патологічним (при інфекційному процесі). Зважаючи, що середньостатистичний показник перевищує максимальне референтне значення на 16,7% - це дозволяє зробити припущення, що у корів була активація фагоцитозу (ланки пробіобактеріального захисту). Оскільки одночасно зареєстровано достовірне ($P \leq 0,05$) збільшення лімфоцитів на 85% та нейтрофілів у тричі в порівнянні із показниками групи без ЕМБІОТИКУ, припускаємо, що в організмі тварин активізована клітинна ланка імунітету. Адже збільшення вказаних показників у фізіологічних межах, підтверджує відсутність інфекційного процесу в організмі дослідних корів та фізіологічну реакцію клітинного імунітету на патогенні бактерії, які потрапили в організм під час розтелу та розвивались у деяких тварин (клінічний прояв маститу у 80% корів дослідної групи). Слід зауважити, що чотирьом тваринам із діагнозом мастит застосовували мазь із пробіотиком у схемі лікування, і через 3 – 5 днів, реєстрували виздоровлення у трьох корів.

Достовірне збільшення кількості еозинофілів у корів дослідної групи в референтних значеннях по відношенню до контрольної групи – підтверджує концепцію активізації клітинного імунітету. Функціональне призначення еозинофілів – інактивація алергенів чи продуктів метаболізму гельмінтів. Зважаючи, що корови знаходи-

лись в перші три доби після отелу, а роди є сильним фактором навантаження організму, ці показники є підтвердженням високої активності клітинного імунітету, який є першою ланкою імунної відповіді.

Отже, у корів які отримували кормову добавку «ЕМБІОТИК» впродовж 14 – 21 доби до отелу із (інтервалом в три доби), зареєстровано оптимальну роботу клітинного імунітету, доказом чого є достовірне ($P \leq 0,05$) збільшення, в фізіологічних межах, лімфоцитів, нейтрофілів та еозинофілів у порівнянні із показниками корів, які не отримували кормову добавку і утримувались в аналогічних умовах.

Тобто, аналіз деяких показників неспецифічної резистентності корів, які протягом сухостійного періоду отримували кормову добавку «ЕМБІОТИК» дозволяє рекомендувати її для профілактики бактеріальних інфекцій у корів (особливо шлунково-кишкового тракту), що дозволяє покращувати імунну відповідь щодо збудників інфекційних хвороб.

Випоювання кормової добавки коровам в другій половині сухостійного періоду забезпечило достовірні зміни у деяких ланках системи згортання крові (табл. 2).

Кількість тромбоцитів у тварин обох груп були у фізіологічних межах, але зареєстровано тенденцію зменшення у групі із використанням кормової добавки «ЕМБІОТИК» на $14,18 \pm 41$ Г/л, що становило 6,15%.

Таблиця 2

Зміна в показниках тромбоцитів у корів в перші три доби після отелу за використання КД «ЕМБІОТИК», $M \pm m$

Показник	Дослід, n-10	Контроль, n-5	Референтні значення
Кількість тромбоцитів, Г/л	216,22±45,1	230,4±86	100 – 800
Середній показник обсягу тромбоцитів	5,54±0,13	5,52±0,3	відсутні
розподілення тромбоцитів по об'єму (наскільки розмір тромбоциту відрізняється від середнього), %	30,8±0,46*	28,8±0,77	відсутні
розподілення тромбоцитів (різниця між найменшим і найбільшим тромбоцитом)	6,84±0,28*	5,85±0,2	відсутні

Примітка. * – $P \leq 0,05$

Вважаємо, що випоювання кормової добавки у складі питної води забезпечує покращення кровообігу та функції кровоносних судин, що підтверджується достовірним ($P \leq 0,05$) збільшенням різниць:

- між розміром великого і середнього тромбоциту
- між найменшим і найбільшим тромбоцитом, в порівнянні із коровами, які не отримували ЕМБІОТИК.

Припускаємо, що достовірне ($P \leq 0,05$) збільшення різниці між вище вказаними показниками обумовлено відносним збільшенням кількості великих тромбоцитів та як наслідок, функцій які вони виконують. Адже із збільшенням розміру клітин збільшується розмір гранул, які синтезують білки, що сприяють виділенню іонів кальцію із клітин (це активізує самі тромбоцити і тромбокіназу і прискорює в наслідку тромбоутворення) також актину, міозину, тропоніну, тропоміозину (білки, які сприяють скороченню м'язів судин і активуються після активації кров'яних пластинок). Тобто маючи результати змен-

шення кількості кров'яних пластинок у дослідних тварин та однакові показники середнього обсягу цих клітин обох груп за одночасного збільшення різниці між найменшою і найбільшою та найбільшою і середньостатистичною клітиною тромбоцита (у досліді) вважаємо, що мікробіота (сформована ЕМБІОТИКом) проявляє активну протипатогенну дію, це зменшує розвиток хронічних запальних процесів, а це в свою чергу потребує у кількості тромбоцитів (бо зменшується ушкодження стінок кровоносних судин у зонах запалення), але утворення кров'яних пластинок у кістковому мозку відбувається при цьому збільшується їх якість (адже кожна клітина має своє фізіологічне призначення). Клінічним підтвердженням нашого пояснення слугує швидке (протягом 10 – 20 хвилин, через 3,5 – 4 години після отелу) відділення навколплідних оболонок (посліду) у корів дослідної групи, що вказує на відсутність хронічних запальних процесів у плаценті.

Обговорення. Наукові дослідження проведені у галузі скотарства доводять, що лікарські форми, які містять корисні мікроорганізми мають позитивний вплив на організм. У оглядовій частині цієї праці висвітлено позитивні фармакологічні ефекти: збільшення кількості сосочків у рубці (Ууено et al., 2015), антагоністичні властивості щодо криптоспоридій, збільшення кількості корисної мікробіоти (Guo et al., 2022 та Fernandez i in., 2018). Ми встановили, що випоювання тільним коровам впродовж 14 – 21 доби, у складі питної води кормової добавки «ЕМБІОТИК», яка містить 80 штамів мікроорганізмів, забезпечує активізацію протибактеріального та противірусного імунітету. Так, ми реєстрували достовірне ($P \leq 0,05$) збільшення кількості лейкоцитів ($14,37 \pm 1,9$ Г/л) та лімфоцитів ($7,33 \pm 0,9$ Г/л) в порівнянні із показниками групи контролю $5,62 \pm 0,6$ Г/л та $3,96 \pm 0,55$ Г/л відповідно. Отримані дані є доказом активізації фагоцитозу та гуморального імунітету, спрямовані на захист організму корів дослідної групи від патогенів, що додатково підтверджується результатами наукових досліджень Jiang et al. (2020). Підтвердженням збільшення функції імунної системи щодо патогенних мікроорганізмів є зменшення кількості тромбоцитів у дослідній групі $6,15\%$ в порівнянні із коровами групи контролю (без ЕМБІОТИКа), що є аргументом щодо формування оптимального мікробного пейзажу у травній трубці і зменшення антигенного навантаження на організм із шлунково-кишкового тракту. Наші результати дослідження підтверджуються опублікованими даними Lin

et al. (2020), Adeniyi et al. (2015), Prabhurajeshwar et al. (2019), Rokana et al. (2016), Bron et al. (2017), Lucey et al. (2021), Pyar et al. (2014).

Отримані дані дають підстави стверджувати про позитивний вплив на організм тільних корів КД «ЕМБІОТИК», який проявлявся у стимуляції клітинного і гуморального імунітету, що призвело до зменшення запальних процесів в організмі. Це стало наслідком формування корисної мікробіоти у системі травлення дослідних корів, яка за рахунок утворення біоплівки на слизовій системі травлення забезпечувала знищення патогенів і оптимізацію роботи імунної системи.

Висновки.

1. Випоювання коровам кормової добавки «ЕМБІОТИК» із розрахунку $0,5$ л/м³ води, протягом 14 - 21 доби до отелу забезпечує активізацію клітинної ланки імунітету, а саме достовірного ($P \leq 0,05$) фізіологічного лейкоцитозу на $8,75$ Г/л, лімфоцитозу на $3,37$ Г/л та збільшення еозинофілів на $0,05$ Г/л в порівнянні із середньостатистичними показниками тварин контрольної групи.

2. Зменшення антигенного навантаження тільних та свіжорозетелених корів за рахунок активізації фагоцитів та функціонування мікрофлори КД «ЕМБІОТИК» обумовлює зменшення дисимінованого запалення в організмі таких тварин, що підтверджується зменшення кількості тромбоцитів на $6,5\%$ та достовірним збільшенням розподілення тромбоцитів по об'єму із $28,8 \pm 0,77\%$ (контроль) до $30,8 \pm 0,46\%$ (дослід) та розподіленням тромбоцитів із $5,85 \pm 0,2\%$ (контроль) до $6,84 \pm 0,28\%$ у досліді.

Бібліографічні посилання:

1. Adeniyi, B. A., Adetoye, A., and Ayeni, F. A. (2015). Antibacterial activities of lactic acid bacteria isolated from cow faeces against potential enteric pathogens. *Afr. Health Sci.* 15, 888–895. doi: 10.4314/ahs.v15i3.24
2. Anadón, A., Ares, I., Martínez-Larrañaga, M. R., & Martínez, M. A. (2019). Prebiotics and probiotics in feed and animal health. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*, 261-285.
3. Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M. R., & Martínez, M. A. (2006). Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 45(1), 91-95.
4. Ballou, A. L., Ali, R. A., Mendoza, M. A., Ellis, J. C., Hassan, H. M., Croom, W. J., & Koci, M. D. (2016). Development of the chick microbiome: how early exposure influences future microbial diversity. *Frontiers in veterinary science*, 3, 2.
5. Bron, P. A., Kleerebezem, M., Brummer, R. J., Cani, P. D., Mercenier, A., MacDonald, T. T., et al. (2017). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br. J. Nutr.* 117, 93–107. doi: 10.1017/S0007114516004037
6. Butel, M. J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. In. *Med. Mal. Infect.* 44, 1–8. doi: 10.1016/j.medmal.2013.10.002
7. Carvalho, M. R., Peñagaricano, F., Santos, J. E. P., DeVries, T. J., McBride, B. W., and Ribeiro, E. S. (2019). Long-term effects of postpartum clinical disease on milk production, reproduction, and culling of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 102, 11701–11717. doi: 10.3168/jds.2019-17025
8. Dairy market review. Emerging trends and outlook, 2022 Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2022 <https://www.fao.org/3/cc3418en/cc3418en.pdf>
9. European Medicines Agency. (2021). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*.
10. Fernandes, T., Carvalho, B. F., Mantovani, H. C., Schwan, R. F., and Ávila, C. L. S. (2019). Identification and characterization of yeasts from bovine rumen for potential use as probiotics. *J. Appl. Microbiol.* 127, 845–855. doi: 10.1111/jam.14350
11. Fernandez, S., Fraga, M., Silveyra, E., Trombert, A. N., Rabaza, A., Pla, M., et al. (2018). Probiotic properties of native *Lactobacillus* spp. strains for dairy calves. *Ben. Microbes.* 9, 613–624. doi: 10.3920/BM2017.0131
12. Fernandez, S., Fraga, M., Silveyra, E., Trombert, A. N., Rabaza, A., Pla, M., et al. (2018). Probiotic properties of native *Lactobacillus* spp. strains for dairy calves. *Ben. Microbes.* 9, 613–624. doi: 10.3920/BM2017.0131
13. Fernández-Ciganda, S., Fraga, M., and Zunino, P. (2021). Probiotic lactobacilli administration induces changes in the fecal microbiota of preweaned dairy calves. *Probiotics Antimicrob. Pr.*, 1–12. doi: 10.1007/s12602-021-09834-z [Epub ahead of print]
14. Guo, Y., Li, Z., Deng, M., Li, Y., Liu, G., Liu, D., et al. (2022). Effects of a multi-strain probiotic on growth, health, and fecal bacterial flora of neonatal dairy calves. *Animal Biosci.* 35, 204–216. doi: 10.5713/ab.21.0084).

14. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*.
15. Hotel, A. C. P., & Cordoba, A. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, 5(1), 1-10.
16. Ladha, G., and Jeevaratnam, K. (2018). Probiotic potential of *Pediococcus pentosaceus* LJR1, a bacteriocinogenic strain isolated from rumen liquor of goat (*Capra aegagrus hircus*). *Food Biotechnol.* 32, 60–77. doi: 10.1080/08905436.2017.1414700
17. Lin, W. C., Ptak, C. P., Chang, C. Y., Ian, M. K., Chia, M. Y., Chen, T. H., et al. (2020). Autochthonous lactic acid bacteria isolated From dairy cow feces exhibiting promising probiotic properties and in vitro antibacterial activity against foodborne pathogens in cattle. *Front. Vet. Sci.* 7:239. doi: 10.3389/fvets.2020.00239
18. Lucey, P. M., Lean, I. J., Aly, S. S., Golder, H. M., Block, E., Thompson, J. S., et al. (2021). Effects of mannan-oligosaccharide and *Bacillus subtilis* supplementation to preweaning Holstein dairy heifers on body weight gain, diarrhea, and shedding of fecal pathogens. *Int. J. Dairy Sci.* 104, 4290–4302. doi: 10.3168/jds.2020-19425
19. Prabhurajeshwar, C., and Chandrakanth, K. (2019). Evaluation of antimicrobial properties and their substances against pathogenic bacteria in-vitro by probiotic lactobacilli strains isolated from commercial yoghurt. *Clin. Nutr. Exp.* 23, 97–115. doi: 10.1016/j.clnex.2018.10.001
20. Pyar, H., and Peh, K. K. (2014). Characterization and identification of *Lactobacillus acidophilus* using biolog rapid identification system. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6, 189–193. doi: 10.3168/jds.2016-12474
21. Rokana, N., Mallappa, R. H., Batish, V. K., and Grover, S. (2017). Interaction between putative probiotic *Lactobacillus* strains of Indian gut origin and salmonella: impact on intestinal barrier function. *LWT Food Sci. Technol.* 84, 851–860. doi: 10.1016/j.lwt.2016.08.021
22. Rokana, N., Singh, R., Mallappa, R. H., Batish, V. K., and Grover, S. (2016). Modulation of intestinal barrier function to ameliorate salmonella infection in mice by oral administration of fermented milks produced with *Lactobacillus plantarum* MTCC 5690 – a probiotic strain of Indian gut origin. *J. Med. Microbiol.* 65, 1482–1493. doi: 10.1099/jmm.0.000366
23. Rybachuk Zh.V., Prisyazhnyuk I. V., Chirta-Sinelnyk K. O. "EMBIOTIC" Ltd. "EM-Ukraine"—an alternative to antibiotic therapy for digestive disorders in calves. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences.* Lviv, 2021. Vol. 23, No 102. P. 8-13. doi: 10.32718/nvlvet10202
24. Sudhanshu Sudan, Robert Flick, Linda Nong and Julang Li (2021) Potential Probiotic *Bacillus subtilis* Isolated from a Novel Niche Exhibits Broad Range Antibacterial Activity and Causes Virulence and Metabolic Dysregulation in Enterotoxic *E. coli*. *Microorganisms*, 9 (7), 1483 DOI: 10.3390/microorganisms9071483
25. Tona, G. O. (2021). Impact of beef and Milk sourced from cattle production on global food security. *Bovine Science—Challenges and Advances*.
26. Travers, M. A., Florent, I., Kohl, L., and Grellier, P. (2011). Probiotics for the control of parasites: an overview. *J. Parasitol. Res.* 2011, 1–11. doi: 10.1155/2011/610769
27. Uyeno Y, Shigemori S, Shimosato T. Effect of Probiotics/Prebiotics on Cattle Health and Productivity. *Microbes Environ.* 2015; 30(2):126-32. doi: 10.1264/jsme2.ME14176. Epub 2015 May 23. PMID: 26004794; PMCID: PMC4462921).
28. X. Jiang, H.J. Xu, Z.Q. Cui, Y.G. Zhang Effects of supplementation with *Lactobacillus plantarum* 299v on the performance, blood metabolites, rumen fermentation and bacterial communities of preweaning calves. *Livestock Science*, Vol. 239.2020. P. doi.org/10.1016/j.livsci.2020.104120)
29. Xu H, Huang W, Hou Q, Kwok LY, Sun Z, Ma H, et al. The effects of probiotics administration on the milk production, milk components and fecal bacteria microbiota of dairy cows. *Sci Bull.* (2017) 62:767– 74. doi: 10.1016/j.scib.2017.04.019
30. Zhang, N., Wang, L., and Wei, Y. (2020). Effects of *Bacillus amyloliquefaciens* and *Bacillus pumilus* on rumen and intestine morphology and microbiota in weanling Jintang black goat. *Animals* 10:1604. doi: 10.3390/ani10091604
31. Zsoka Varhidi, Marietta Mate and Laszlo Ozsvari The use of probiotics in nutrition and herd health management in large Hungarian dairy cattle farms. *Seins Veterinary Epidemiology and Economics.* Vol. 9. 2022. doi.org/10.3389/fvets.2022.957935

Rybachuk Zh. V., Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine
Embiotic is a modern tool for stimulation of cellular immunity

In dairy farms, cows are under an antigenic stress. It can lead to an infectious process and, as a result, additional economic losses and costs.

The use of antibacterial agents causes the formation of pathogenic microorganisms resistance, therefore the use of drugs increasing the immunity of animals is important issues of veterinary medicine and animal husbandry in general.

We conducted the research on pregnant cows in one of the dairy farms of Zhytomyr region. The animals of the experimental group were given a feed additive at the rate of 0.5 l per 1 m³ of drinking water for 14-21 days before calving.

A reliable (P<0.05) difference between the reference values of lymphocytes, neutrophils and eosinophils was identified between the indicators of the experimental and control groups.

The number of lymphocytes in animals treated with "EMBIOTIC" was 85% higher and constituted 7.33±0.9 G/l compared to 3.96±0.55 G/l of the control group. Similarly, in the experimental group within physiological limits, a 3-fold increase of neutrophils in whole blood was recorded, namely from 5.36±1.18 G/l to 1.7±0.37 G/l (the group without "EMBIOTIC") and eosinophils 0.4±0.04 G/l in the experimental group to 0.13±0.06 G/l of the average statistical value of the control group. In general, the number of leukocytes in the blood of cows that got the feed supplement during the 14-21 days before calving

exceeded the maximum physiological limit by 4.3 G/l and was significantly ($P \leq 0.05$) higher in comparison with the indicators of cows being kept according to the standard system.

We believe that the obtained results of the leukocyte profile change are related to the activation of the cellular link of immunity. It is a consequence of reducing the load of the immune system by pathogens coming from the gastrointestinal tract.

Changes in the average statistical parameters of blood platelets of the cow experimental group were registered within physiological limits. In particular, the tendency to decrease their number by 14.18 ± 41 G/l (by 6.15%), a significant ($P \leq 0.05$) increase in the difference by 2% between the distribution of platelets by volume and by 1% – between the smallest and the largest platelet. We believe that this is a consequence of the disseminated inflammation reduction in the body of animals due to the manifestation of antipathogenic and indirectly immunostimulating effects of the EMBIOTIC feed additive components.

The clinical confirmation of our explanation is the rapid (within 10–20 minutes, 3.5–4 hours after calving) litter separation among the cows of the research group. It indicates the absence of chronic inflammatory processes in the placenta.

So, giving cows some feed additive "EMBIOTIC" at the rate 0.5 l/m³ of drinking water during 14–21 days before calving ensures activation of the immunity cellular link and it is a reliable remedy to prevent litter retention.

Key words: Probiotic, feed supplement, EMBIOTIC, cows, phagocytosis, manure retention.

ЕПІЗООТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ДІАГНОСТИКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ М'ЯСОЇДНИХ, ХВОРИХ НА ДИРОФІЛЯРІОЗ

Рисований Віталій Іванович

кандидат ветеринарних наук

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0003-0724-4991

rvisu@ukr.net

Панасенко Олександр Сергійович

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0003-1257-6341

alpanas@ukr.net

Назаренко Світлана Миколаївна

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0001-6733-8565

nazarenko.sveta2014@gmail.com

Степушенко Іван Володимирович

студент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID ID: 0009-0002-5037-1769

stepushenkoivan@gmail.com

В статті представлено результати наукового пошуку щодо епізотологічних особливостей, діагностики та ефективності лікування м'ясоїдних, хворих на дирофіляріоз.

Дирофіляріоз – інфекційне паразитарне захворювання, що характеризується проблемами серця, печінки та нирок. Хвороба вражає собак, котів, диких тварин, а іноді і людей.

*Збудником цього захворювання є нематода *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens* та інші. Вони мають прозоре тіло, вкрите прозорою мембраною. Великі гельмінти довжиною 25-30 см, живі, личинки (мікрофілярії) довжиною 0,22-0,29 мм, діаметром дорівнює розміру еритроцита. *Dirofilaria immitis* вражає правий шлуночок серця, легеневу артерію, викликаючи важкі напади легеневої вени, правого шлуночка та правого передсердя. Дирофілярії зазвичай знаходяться в незвичних для паразитів місцях: в очах, мозку, шлунку, підшкірному просторі, хребті. Личинки потрапляють у кров господаря через хоботок комах та розвиваються в організмі тварини.*

Тривалість життя личинки триває близько 7-8 місяців. Один дирофілярій виробляє 30 000 личинок на день. Мікрофілярії циркулюють у крові вагітних протягом трьох років. Максимальна кількість мікродирофілярій у периферичній крові тварин вранці та ввечері, що відповідає двом пікам у центральній нервовій системі.

Пряма мікроскопія краплі свіжої відібраної крові від м'ясоїдних тварин при малому збільшенні є найпростішим, зручним і швидким методом діагностики дирофіляріозу. Також рекомендуємо застосовувати метод дослідження за Кноттом, за Куликовим. Також необхідно проводити розтин грудної порожнини і оглядати перикард та інші тканини на наявність гельмінтів.

Профілактика зараження тварин дирофіляріями ґрунтується в першу чергу на перериванні трансмісивної передачі інвазії та складається з декількох напрямків: винищення комарів, виявлення та дегельмінтизація інвазованих домашніх собак, запобігання контакту комарів з домашніми тваринами. Необхідна щомісячна обробка тварин проти комарів, доброякісна годівля, своєчасна вакцинація та дегельмінтизація тварин

Препарати «Івермектин», «Мільбеміцин» та «Діронет 500» мають пролонговану дію. Застосування даних препаратів з інтервалом 30-35 днів згубно діє на мікрофілярії, що дозволяє не допускати зараження інших м'ясоїдних і запобігає поширенню дирофіляріозу.

Ключові слова: дирофіляріоз собак, збудники захворювання, протипаразитарні препарати.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.14>

Вступ. Дирофіляріоз м'ясоїдних – це захворювання дедалі частіше потрапляє у поле зору як ветеринарних і медичних фахівців, а й широкої маси населення. Інтерес до дирофіляріозу обумовлений широкою циркуля-

цією збудника в природному середовищі та відсутністю належних заходів щодо виявлення та дегельмінтизації заражених тварин – дефінітивних господарів (домашніх собак та кішок) (Genchi, C., Kramer, L., 2017; Panarese,

R. et al., 2020; McCall, J.W. et al., 2014; Nelson, C.T. et al., 2020; Savadelis, M.D., 2018 et al.).

Дирофіляріоз у м'ясоїдних реєструється не в поодиноких випадках, а масовими ураженнями тварин. Серед гельмінтозів, що реєструються в Україні, дирофіляріоз не займає лідируючого місця, проте в останні роки виявлено стійку тенденцію збільшення чисельності інвазованих собак, інших м'ясоїдних.

Матеріали і методи

Досліджувалися собаки різного віку, статі та породи у Київській області, господарі яких зверталися за допомогою до клініки ветеринарної медицини. Дотримувалися наступної схеми:

1) збирали анамнез (особливу увагу звертали на місце проживання тварини та можливість контакту з комарами).

2) проводили клінічне обстеження. За перебігом захворювання ми виділили 4 основні форми дирофіляріозу, або синдроми: інтоксикаційний, шкірний, псевдопухлинних розростань, правошлуночної недостатності, тому особливо ретельно досліджували серцево-судинну систему, шкіру та наявні новоутворення. Нерідко виявляли у собак мікрофіляріємію та без будь-яких видимих клінічних проявів захворювання.

3) лабораторні дослідження включали мікроскопічне виявлення мікрофілярій у нативній крові або сироватці, модифікований метод вузликів, метод концентрованого мазка, псевдопухлини шкіри та м'яких тканин і цитологічне дослідження мазків з виразкових уражень у деяких собак.

Кров для дослідження на дирофіляріоз збирали в кількості 3 мл з додаванням антикоагулянтів (гепаринін або цитрат натрію) увечері або вранці, під час високої активності мікрофілярій у периферичному судинному руслі.

Щоб дослідити сироватку – в пробірку поміщають 3-4 мл артеріальної крові собаки. У сироватку потрапляють кров і мікрофілярії. Коагульована сироватка повинна залишатися в пробірці кілька годин. Кілька крапель сироватки потім видаляють піпеткою Пастера з дна пробірки або з точки, де сироватка стикається з пробіркою. Ці краплі поміщали на скло, накривали предметним склом і досліджували під мікроскопом при малому збільшенні на наявність активних мікрофілярій. Якщо кров охолола перед тестуванням, треба дати флакону з краплею плазми постояти при кімнатній температурі на кілька хвилин, щоб дати можливість личинкам дирофілярій реактивуватися.

При визначенні інтенсивності інвазії використовували метод збагаченого мазку з 5% оцтовою кислотою. Кров в обсязі 0,1 мл (2 краплі) змішували з 1,5 мл 5% оцтової кислоти, потім суміш центрифугували 5 хвилин при 3000 об/хв, і осад готували мазки, які забарвлювали за Папенгеймом. У разі виявлення в периферичній крові мікрофілярій додатково готували мазки, фіксували протягом 10 хвилин у парах 10%-ного формаліну, проводили цитохімічне визначення активності кислоти фосфатази, кислоти фосфатази в присутності інгібітору цитрату натрію, лужної фосфатази (Adolph, C. et al., 2017; American Heartworm Society 2020).

Для аналізу сироватки цільної крові у собаки відбирали кілька мілілітрів венозної крові. Згустки крові та мікрофілярії будуть розподілені в сироватці. Згорнута сироватка повинна залишатися в пробірці кілька годин. Потім, за допомогою пастерівської піпетки, кілька крапель сироватки з дна пробірки поміщали на предметне скло і досліджували під мікроскопом із малим збільшенням для виявлення рухомих мікрофілярій. Якщо перед дослідженням кров охолоджують, предметні скла з крапельками сироватки витримували при кімнатній температурі кілька хвилин, щоб відновити личинки гельмінта, які навіть після їх загибелі залишаються цілими в крові до трьох діб при кімнатній температурі і до тижня в холодильнику при +2+4 градусах Цельсія. При певному досвіді мікрофілярії можна легко виявити в крові. Під час згортання крові приблизно половина всього об'єму крові становить сироватка, що сприяє концентрації мікрофілярій і полегшує виявлення при низькій інтенсивності проникнення. Крім того, виявлення мікрофілярій легше в сироватці, ніж у цільній крові. Так як в цьому випадку відсутній компонент крові, який заважає дослідженню. (Simon, F. et al., 2012; Szczepanek-Parulska, E. et al., 2017; Vlizlo, V.V. et al., 2012).

Метод Куликова – 20 мл венозної крові змішати з розчином натрію лимонної солі, 2 мл цитрату натрію 3,8% і витримують 20-30 хвилин, після закінчення цього часу в пробірці утворюються 3 шари: внизу – еритроцити, посередині – лейкоцити і мікрофілярії. зверху – плазма крові. Середній шар збирали піпеткою та досліджують (Oj, M. et al., 2014).

Результати досліджень. В ході досліджень встановлено, що дирофіляріоз постійно реєструється у м'ясоїдних тварин. У собаки спостерігали симптоми серцевої недостатності, кашель, втрата апетиту, пожовтіння слизових оболонок. Тварини заражаються дирофіляріями трансмісивним шляхом через укуси комарів у період їх активності – з травня по вересень, з незначними коливаннями залежно від географічної зони.

Як свідчать дослідження, інвазія остаточних господарів реєструється протягом усього року, але спостерігаються сезонні зміни вікової структури дирофілярій.

Протягом сезонів року інвазованість собак дирофіляріями відрізняється. Максимальна кількість мікрофілярій у крові інвазованих собак реєструється влітку в період активності проміжних господарів, що забезпечує передачу та поширення інвазії дефінітивним господарям. У зимові сезони року кількість мікрофілярій у крові собак значно нижча. Так, максимум мікрофілярій у крові собак реєструвався в літні місяці – до 350 примірників в 1 мм³. Зазначається також, що протягом доби в периферичній крові дефінітивних господарів кількість мікрофілярій змінюється: найбільша кількість мікрофілярій *D. immitis* реєструють у собак у вечірні години, мікрофілярій *D. repens* – у нічні. Мікрофілярії концентруються в периферичних кровеносних судинах зазвичай у вечірній час, коли проміжні господарі виявляють найбільшу активність і частіше нападають на теплокровних тварин.

Встановлена сезонна динаміка захворювання. Нами встановлено, що у собак мікрофіляріємія реєстру-

ється: восени – 19,3%, узимку – 18%, навесні – 15,1%, улітку – 37% від захворілих. Зазначила, що максимальна екстенсивність інвазії зареєстрована влітку – 32,3% і восени – 28,6%. Також відзначали підвищену мікрофіляріємію в літні місяці, зниження її восени та незначну кількість мікрофілярій у крові тварин взимку.

За спостереженнями екстенсивність інвазії собак практично незмінювалася протягом року і становила 28% у літній та 26,4% у зимовий періоди, залишаючись досить високою навесні 23,8% та восени 21,7%. Найбільша кількість мікрофілярій у крові реєструвалася у другій половині дня.

Повідомляється, що венозну або периферичну кров для дослідження на наявність мікрофілярій краще відбирати у вечірній або нічний час, у теплий період року (Arbune, M., & Dobre, M. 2015; Knott, J. 1939; Ashley, B. et al., 2020; FDA 2020; McCall, J.W. et al., 2014).

У літературі обговорюються питання впливу статі, віку та породи тварини на ступінь зараженості мікрофіляріями. Є думка, що зараження більше схильні самки, ніж самці. Але за нашими спостереженнями при поділі за статевою ознакою зараженими виявились 57% самців і 43% самок. Екстенсивність інвазії між самцями та самками виявилася незначною і дорівнює приблизно 2.5%. Отже, самці заражалися частіше самок.

Також нами досліджено 5 груп собак: безпритульні, службові, мисливські, кімнатно-декоративні, бійці. Найбільша екстенсивність інвазії дирофіляріями встановлена у бійцевих собак (16,6%), у бездомних собак екстенсивність інвазії була нижчою (5,3%). Зараженість мікрофіляріями службових собак склала 3,1%, мисливських – 2,6%. Як кімнатно-декоративні, так і безпородні виявились інвазованими личинками дирофілярій меншою мірою (2,3–2,0%). За даними різних авторів, частіше інвазовані бродячі та службові собаки, менше – мисливські та бійці. Незначна екстенсивність інвазії відзначається у квартирних собак, що пов'язано з низькою ймовірністю їх контакту з проміжним господарем.

Зазначається, що найбільше дирофіляріями заражені бродячі і службові собаки, меншою мірою – квартирні собаки, що пояснюється низькою ймовірністю зустрічі з проміжним господарем квартирних собак. Відзначено, що екстенсивність інвазії бездомних собак більш ніж у 2 рази перевищує екстенсивність інвазії домашніх собак: 17,9% проти 8,4%. Є відомості, що дирофіляріоз хворіють собаки всіх вікових груп, за винятком цуценят до року. Зараженість дирофілярії всіх вікових груп свідчить про відсутність вікового імунітету. Встановлено, що для захворювання характерна виражена вікова динаміка (Mikola, N. et al., 2020; Purić-Bakrač, A. et al., 2021; Atsumi, E. et al., 2019; Tarpe, D. et al., 2014). Так, у тварин у віці до 1 року зараження на дирофіляріоз не реєструвалося. Максимальна екстенсивність інвазії була відзначена собак у віці 4-6 років (57,1%). У собак старшого віку (7-9 і більше років) екстенсивність інвазії була нижчою – 7,1%. За даними в 2019 у м. Київ найчастіше дирофіляріоз реєструвався у собак віком від 1 до 5 років (86,1%). Собаки у віці 1 року були інвазовані рідше (17,4%), тварини 2-х років – 22,6 %, 3-х – 18,3 %, 4-х – 10,0 % та 5 років – 14,8 %.

Екстенсивність інвазії дирофіляріями у собак у віці 6 та 7 років склала відповідно 5,2 та 3,5 %. Собаки віком 8, 10 та 13 років інвазовані на 0,9 %. У собак старше 13 років дирофіляріоз не реєструвався.

Єдиної думки щодо впливу породи на інвазованість дирофіляріями собак у літературі немає (Moorhead, A.R. et al., 2017; Ponomarenko, V.Ya. et al., 2009; Napoli, E. et al., 2019; Jiang, S. et al., 2017; McCall, J.W. et al., 2017; Savadelis, M.D. et al., 2018; Trancoso, T.A.L. et al., 2020).

Більшість авторів дотримуються думки, що довжина шерстного покриву не грає великої ролі ступеня зараженості собак дирофіляріями. Інші автори відзначають високу екстенсивність інвазії у короткошерстих порід собак: боксер, доберман, бульдоги.

У 2019 році реєстрували найбільшу зараженість у німецьких вівчарок (39,1 %), середньоазійських вівчарок (16,5 %), ротвейлерів (13,9 %), безпородних собак (12,2 %), кавказьких вівчарок (10,4 %), рідше у східноєвропейських (2,6%), українського спанієля істафф-тер'єра (1,7%). У 2020 році у Києві відзначали дирофіляріоз як у службових, так і квартирних собак. Є повідомляв про високу екстенсивність інвазії у породистих собак, зокрема у німецьких та східноєвропейських вівчарок (30,3 % та 13,5 %).

Узагальнюючи дані щодо епізоотичного прояву дирофіляріозу, можна відзначити, що дирофіляріоз реєструється у собак різного віку, порід, виняток становлять лише цуценята до 6 місяців, але в деяких публікаціях дане затвердження спростовується. Найчастіше зараженню піддаються службові собаки, що й вказує на те, що на зараженість собак дирофіляріями впливають умови їх утримання та характер використання собак. А значить спосіб утримання, породна, статева приналежність, а також довгошерсті і короткошерсті не впливають на захист тварин від покусів комарів – переносників личинок дирофілярій.

Більшість собак з невеликою кількістю дирофілярій не проявляє явних симптомів захворювання. І лише при значному нападі кровообігу, що викликає переважно утруднення хронічної правосторонньої серцевої недостатності, виявляються порушення кровообігу. Багато гельмінтів можуть викликати захворювання клапанів серця та ендометрит легенів. Крім того, мертві або вмираючі гельмінти можуть спричинити тромбоемболію легеневої артерії.

Через 9 місяців легенева гіпертензія компенсується гіпертрофією правого шлуночка. Це може призвести до серцевої недостатності. Часто спостерігаються симптоми набряків і асцитів. На цьому етапі собака стає апатичною і слабкою. У інфікованих собак спостерігається утруднене дихання, кашель і загальна втома. При тяжкому перебігу інфекції з'являється анемія, запалення нирок і сечового міхура з кров'ю в сечі. Захворювання часто супроводжується блювотою, судомами і паралічем кінцівок. Влітку собаки частіше гинуть від виснаження. Здуття грудей і живота. Серцева недостатність Іноді це захворювання супроводжується лихоманкою, епілепсією і навіть симптомами, що імітують божевілля. Смерть зазвичай настає внаслідок задухи. Це захворювання

часто супроводжується дерматитом голови, шиї і стоп у вигляді папульозного дерматиту: шкіра цих місць утворюється папулами, папулами з гнійним або серозним вмістом, де спостерігаються личинки гельмінтів. Якість життя собак може погіршуватися під час тривалого стресу, що характеризується гемоглобінурією та жовтяницею. Порушення функціонування периферичної нервової системи, внаслідок стійкого викривлення шиї та парезу кінцівок з іншого боку. Найбільш поширеними симптомами дирофіляріозу є анемія, нейтрофіліоз (20-80% випадків), еозінофілія (85%) і базофілія (60%).

Аналізи крові та біохімічні дослідження не дають точного діагнозу ішемічної хвороби серця. Але виявити патологічні зміни в органах і тканинах, пов'язані з хворобою серця. У більшості випадків серцевих захворювань це буде показувати нормоцитарну анемію, нормохромний або гіпохромний (гематокрит <20-30%), гемолітичну анемію, нейтрофіліоз, еозінофілію (85% випадків), базофілію (60% випадків), моноціоз, тромбоцитопенію. У важких випадках, особливо при серцевій недостатності, спостерігається гіпербілірубінемія.-Азотемія зовні виникає, якщо є зневоднення, порок серця або вторинний нефрит. Гломерулонефрит ускладнює клінічну картину. У аналізі сечі ізотенурія та альбумінурія зазвичай виявляються рідше.

Рентгенографія органів грудної порожнини – хоча цей метод не підходить для рентгенологічного виявлення захворювань серця, можна побічно визначити характер нападу, оцінивши зміни в забрудненій паренхімі. Рентгенологічні зміни виникають на початку захворювання (кардіомегалія правого шлуночка, потовщення легневих артерій, видно краї легневих вен, судини потовщені, особливо в каудальній частці) у 85% випадків. Розширення правого шлуночка (60% випадків).

При макроскопічному дослідженні візуально ідентифікують дорослих гельмінтів, помістивши їх на велику скляну пластину, яку попередньо змочують водою або 50% розчином гліцерину. На цій пластині вимірюють довжину гельмінтів. Самки від самців відрізняються розмірами (самки в 2,5 – 3 рази довші за самців).

Морфологічні дослідження. Наявність кутикулярної орнаментациї у вигляді поздовжніх гребенів на поверхні тіла гельмінтів – основна діагностична ознака нематод роду *Dirofilaria*. При мікроскопії (збільшення 400) на тілі дирофілярії проглядається також ніжна поперечна смугастість кільцеподібної форми, завдяки якій дирофілярії активно просуваються під шкірою (*D. repens*).

Гістологічні дослідження. При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів часто виявляється осередок хронічного запалення, в центрі якого знаходиться згорнута в клубок нематода – круглий гельмінт, багаторазово зрізаний у поперечному або косому напрямку. Диференціальною ознакою при морфологічному визначенні дирофілярій є наявність кутикулярних «шипів», які відповідають вершинам поздовжніх кутикулярних гребенів. У гістологічних зрізах добре проглядаються внутрішні органи, зокрема й статеві трубки гельмінта.

Профілактика дирофіляріозу полягає в комплексі заходів. Для захисту собак від комах, які переносять

мікрофілярії, слід використовувати репеленти. Інсектицидне масло в піпетках для тварин та нашійники в наш час є доступними та дієвими. Каплі на холку наносяться безпосередньо на шкіру тварини, діє протягом одного місяця, а перший препарат рекомендується застосовувати вже у березні-квітні місяці.

Можна використовувати такі каплі на холку як: Вектра 3D (Сева, Франція); для котів Вектро феліс (Сева, Франція), також для собак краплі Хартц (Канада), Інспектор тотал С (Неотеріка, Німеччина), для котів Інспектор квадро К (Неотеріка, Німеччина), Стронхолд (Зоетіс, США), для котів Стронхолд + (Зоетіс, США), Сентрі (США), Фіпфорте (Зоовет, Аргентина), Бротлайн (Меріал, Франція). Також для собак можна застосовувати спеціальні їстівні таблетки, які будуть захищати як від комах, так і обробляти з профілактичною метою від личинок дирофілярій. Таким засобом є Нексгард Спектра (Меріал, Франція), Сімпаріка Тріо (Зоетіс, США), Як захист на доповнення можна використовувати ошейники з захистними діючими речовинами які є безпечні для тварин.

Також як додаткові засоби від комах використовують спреї для тварин їх можна використовувати як для собак так і для котів. Якщо порівняти спреї Фіпроніл (Круг, Україна) та Фронтлай (Меріал, Франція) – то у першому варіанті препарат можна застосовувати з двох тижнів від народження, а французький аналог можна використовувати вже через 2 доби після народження. Зазвичай спреї використовують у дво х випадках – або не можна застосовувати основний засіб захисту (піпетки, таблетки) через вік тварини, або як доповнення через територіальну необхідність (вигул тварини відбувається у полях чи лісах).

Для обробки приміщення від комах є препарати, які можна використовувати для захисту людей у вигляді аерозолів та рідин різних виробників. Наприклад спреї Екстразол М, який розраховується як 1 балон на 50-60 м² та повторюється через 14 днів. Бутокс-50 (Інтервет, Німеччина) також застосовується для обробки приміщень з розрахунку 1 ампула (1мл) на 4л води, та повторно проводиться через 7 днів. Якщо застосовувати розчин Неостомазан (Сева, Франція), то ампулу (5мл) розводять водою на 10-20л води, повторюють через 10-14 днів.

Дорослим собакам слід регулярно перевіряти кров на мікрофілярії, принаймні раз на рік. Виявлених хворих тварин необхідно ізолювати та лікувати. Комплекс заходів щодо профілактики серцево-судинних захворювань не буде повноцінним без сприяння ветеринарній освіті населення та вирішення проблеми безпритульних тварин. Також необхідно створити спосіб знищення комах. Вжити коригувальних та економічно ефективних заходів для ліквідації місць розмноження комах: малих водойм, ставків, промислових і побутових стоків, рослинності. Личинок комарів знищують 0,005-0,02% водною емульсією дифосу з розрахунку 20-50 г на 1 га, сульфідифосу – 40-100 г/га, фунгіциду – 0,5-2 кг/га.

З точки зору появи нових зон серцево-судинних захворювань, найбільш небезпечним є імпорту тварин з інших країн.

Профілактика дирофіляріозу у собак здійснюється за допомогою препаратів, що діють на дорослу та личин-

кову стадії захворювання з урахуванням біології паразита та зоонозних епідеміологічних аспектів захворювання.

Як і у випадку лікування, профілактика інфікування тварин *D. repens* значною мірою базується на регулярному застосуванні макроциклічних лактонів та інших препаратів в поєднанні. Схеми, які ми застосовували в табл. 1.

Також ми провели дослідження із застосуванням таблеток та суспензії Діронет 500 для собак. До експерименту створена група собак різного віку та порід, які були вільні від дирофілярій. Тварин оглядали щомісяця. Також місячно досліджували кров на наявність мікрофілярій. Останніх при дослідженнях не виявлено. Відповідно ефективність ветеринарних заходів склала 100%.

Препарат виявився ефективним, а також не вияв-

Табл. 1

Застосування препаратів при дирофіляріозі м'ясоїдних тварин.

Діюча речовина	Форма застосування	Дозування
Івермектин	Таблетка	6 мкг/кг
Івермектин + Празіквантел	Таблетка	6 мкг/кг + 5 мг/кг
Івермектин + Доксидиклін	Таблетка	6 мкг/кг + 10 мг/кг
Дорамиктин	Ін'єкція	0,4 мг/кг
Мілбеміцин + Празіквантел	Жувальна таблетка	0,5 – 5 мг/кг
Максидиктин	Ін'єкція	0,17 мг/кг
Максидиктин+ Імідоклоприд	Піпетка на холку	2,5 – 10 мг/кг
Селомектин	Піпетка на холку	6 мг/кг

лено паразитів у шлунково-кишковому тракті при дослідженні зразків випорожнень собак, які проходили профілактичний курс застосування Діронету 500, під час якого спостерігали контрольних тварин. А у тварини, які не отримували Діронету 500 та інші препарати, окрім дирофілярій, інші гельмінти.

Висновки.

1. Дирофіляріоз реєструвався у собак різного віку. Найбільший відсоток зараження відзначено у собак віком від 3 до 8 років. У тварин у віці до 1 року зараження дирофіляріоз не реєструвався. Максимальна екстенсивність інвазії відзначена собак у віці 4-6 років (57,1%). У собак старшого віку (7-9 і більше років) екстенсивність інвазії була нижчою – 7,1%. Собаки у віці від 1 року інвазовані рідше – 17,4%, тварини 2-х років – 22,6 %, 3-х років – 18,3 %, 4-х років – 12,0 % та 5 років – 14,8 %. Собаки віком від 10 до 13 років інвазовані на 0,9 % від загальної кількості захворювань на даний гельмінтоз тварин. У собак старше 13 років дирофіляріоз не реєструвався.

2. Зареєстровано найбільшу зараженість у німецьких вівчарок (39,1 %), середньоазіатських вівчарок (16,5 %), ротвейлерів (13,9 %), безпородних собак (12,2 %), кавказьких вівчарок (10,4 %), рідше у східноєвропейських (2,6%), українського спанієля істафф-тер'єра (1,7%).

3. Встановлено, що дирофіляріоз у собак реєструється: восени – 19,3%, узимку – 18%, навесні – 15,1%, улітку – 37% від захворювань. Зазначимо, що максимальна екстенсивність інвазії зареєстрована влітку – 32,3% і восени – 28,6%.

4. За статевою ознакою виявлено зараження самців 57% і 43% самок. Різниця екстенсивності інвазії між самцями та самками виявилася незначною та дорівнювала приблизно 2.5%.

5. Препарати «Івермектин», «Мільбеміцин» та «Діронет 500» мають пролонговану дію. Застосування даних препаратів з інтервалом 30-35 днів згубно діє на мікрофілярії, що дозволяє не допускати зараження інших м'ясоїдних і запобігає поширенню дирофіляріозу.

Бібліографічні посилання:

- Adolph, C., Barnett, S., Beall, M., Drake, J., Elsemore, D., Thomas, J., & Little, S. (2017). Diagnostic strategies to reveal covert infections with intestinal helminths in dogs. *Veterinary Parasitology*, 247, 108–112. doi:10.1016/j.vetpar.2017.10.002.
- Arbune, M., & Dobre, M. (2015). *Dirofilariasis – an emergent human parasitosis in Romania. Acta Parasitologica*, 60, 485–487. doi: 10.1515/ap-2015-0068.
- American Heartworm Society. *Canine guidelines*. (2020). URL: https://d3ft8sckhnm2.cloudfront.net/images/pdf/2020_AHS_Canine_Guidelines_Summary_11_12.pdf?1605556516
- Genchi, C., Kramer, L. (2017). Subcutaneous dirofilariasis (*Dirofilaria repens*): an infection spreading throughout the old world. *Parasit Vectors*, 10(2):517-521. URL: https://d3ft8sckhnm2.cloudfront.net/images/pdf/AHS_Canine_Guidelines_11_13_20.pdf?1605556516
- Simon, F., Siles, M., Lucas, R., Morchon, J., Gonzalez-Miguel, I., Mellado, Carreton, E., Montoya-Alonso, J. A. (2012). Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev.*, 25:507-544.
- Panarese, R., Maria, R. I., Latrofa S., Zatlé A., Ignjatović Ćupina, A., Montarsi, F., Pombi, M., Mendoza-Roldan, J. A., Beugnet, F., Otranto, D. (2020). Hyperendemic *Dirofilaria immitis* infection in a sheltered dog population: an expanding threat in the Mediterranean region. *International Journal for Parasitology*, 50(8):555-559. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.04.002>
- Knott, J. (1939). A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 33:191-196.

8. Mikola, N., Oborina, V., Jokelainen, P. (2020). Knowledge about emerging zoonotic vector-borne parasites *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in Finland: questionnaire survey to medical doctors and veterinarians. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 20:27- 32. DOI: <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2502>
9. Moorhead, A.R., Evans, C.C., Kaplan, R.M. 2017. A diagnostic algorithm for evaluating cases of potential macrocyclic lactone-resistant heartworm. *Parasit Vectors.*, 10 (2): 479.
10. Ponomarenko, V.Ya., Fedorova, O.V., Bulavina, V.S. (2009). Parazytozy bezprytulnykh sobak – nebezpeka dla zdorovia liudyny [Parasites of stray dogs are a danger to human health]. *Veterinary medicine of Ukraine*. Kyiv, 12. 14-17 [in Ukrainian].
11. PupiĆ-Bakraĉ, A., PupiĆ-Bakraĉ, J., Beck, A., JurkoviĆ, D., Polkinghorne, A., Beck, R., PupiĆ-Bakraĉ, A., et al. (2021). *Dirofilaria repens* microfilaremia in humans: Case description and literature review. *One Health*. 12; 13.doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100306..
12. Atsumi, E., Matsumoto, H., Taira, N., Yohena, T., Kawasaki H., Kawabata, T., Yoshimi, N. (2019). Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Archiv*. 475: 335-340., DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02614-9>
13. Yoshikawa, S., Ichikawa, Y., Nakagaki K., Matsumoto, J., Nogami, S. (2014). Prevalence of *Dirofilaria immitis* among shelter dogs in Tokyo, Japan, after a decade: comparison of 1999-2001 and 2009-2011. *Parasite*. 21:10., DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2014008>
14. Ashley, B., Saunders, D., Wesselowski, S., Cusack, K. (2020). Transesophageal Echocardiography-Guided *Dirofilaria immitis* Extraction from the Right Atrium in a Dog. *CASE*. 4(4):299-302., DOI: <https://doi.org/10.1016/j.case.2020.05.005>
15. Napoli, E., Bono, V., Gaglio, G., Giannetto, S., Zanghi, A., Otranto, D., Brianti, E. (2019). Unusual localization of *Dirofilaria repens* (Spirurida: Onchocercidae) infection in the testicle of a dog *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.*, 66 :101326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.06.007>
16. Nelson, C.T., McCall, J.W., Jones S., Moorhead, A. (2020). Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Heartworm Infections in Dogs. URL: https://d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net/images/pdf/2020_AHS_Canine_Guidelines.pdf?1580934824
17. FDA. (2020). Keep the Worms Out of Your Pet’s Heart! The Facts about Heartworm Disease. Available from: DOI: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/keep-worms-out-yourpets-heart-facts-about-heartworm-disease>
18. Jiang, S., Tsikolia, M., Benner, U., Bloomquist, J. (2017). Mosquitocidal activity and mode of action of the isoxazoline fluralaner. *Int J Environ Res Public Health.*, 14:154. Doi: 10.3390/ijerph14020154.
19. McCall, J.W., Kramer, L., Genchi, C., Guerrero, J., Dzimiński, M.T., Mansour, A., McCall, S. D., Carson, B. (2014). Effects of doxycycline on heartworm embryogenesis, transmission, circulating microfilaria, and adult worms in microfilaremic dogs. *Vet Parasitol.*, 206(1-2):5-13.
20. McCall, J.W., Varlout, M., Hodgkins, E., Mansour A., DiCosty, U., McCall, S., Carmichael, J., Carson, B., Carter, J. (2017). Shifting the paradigm in *Dirofilaria immitis* prevention: blocking transmission from mosquitoes to dogs using repellents/insecticides and macrocyclic lactone prevention as part of a multimodal approach. *Parasit Vectors.*, 10(2):525.
21. Savadelis, M.D., Day, K.M., Bradner, J.L., Wolstenholme, A.J., Dzimiński, M.T., Moorhead, A, R. (2018). Efficacy and side effects of doxycycline versus minocycline in the three dose melarsomine canine adulticidal heartworm treatment protocol. *Parasit Vectors.*, 11:671.
22. Szczepanek-Parulska, E., Kludkowska, M., Pielok, L., Stefaniak, J., & Ruchala, M. (2017). Subcutaneous lesion in an oncologic patient. *American Journal of Medicine*, 130, 279–281. doi:10.1016/j.amjmed.2017.03.019.
23. Tappe, D., Plauth, M., Bauer, T, Muntau, B., Diebel, L., Tannich, E., et al. (2014). A case of autochthonous human *Dirofilaria* infection. *Euro Surveillance*, 19, 2–4. doi: 10.2807/1560- 7917.ES2014.19.17.20790.
24. Trancoso, T.A.L., Lima, N.C., Barbosa, A.S., Leles, D., Fonseca, A.B.M., Labarthe, N.V., Bastos, O.M.P., & Uchôa, C.M.A. (2020). Detection of *Dirofilaria immitis* using microscopic, serological and molecular techniques among dogs in Cabo Frio, RJ, Brazil. *Braz. J. Vet. Parasitol*; 29(1): e017219. doi:10.1590/S1984-29612020009.
25. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratych, I.B. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynyystvi ta veterynarii medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine], Lviv, 764. (in Ukrainian).

Risovanyi V. I., PhD, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Panasenko O. S., PhD, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Nazarenko S. M., PhD, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Stepushenko I. V., Master's student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Epizootological features, diagnostics and effectiveness of treatment of carnivores sick of dirofilariasis

The article presents the results of scientific research on epizootological features, diagnosis and effectiveness of treatment of carnivores with heartworm disease.

Dirofilariasis is an infectious parasitic disease characterized by heart, liver and kidney problems. The disease affects dogs, cats, wild animals, and sometimes people.

*The causative agent of this disease is the nematodes *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens* and others. They have a transparent body covered with a transparent membrane. Large helminths 25-30 cm long, live, larvae (microfilariae) 0.22-0.29 mm long, with a diameter equal to the size of an erythrocyte. *Dirofilaria immitis* affects the right ventricle of the heart, the pulmonary artery, causing severe attacks of the pulmonary vein, right ventricle and right atrium. *Dirofilaria* is usually found*

in unusual places for parasites: in the eyes, brain, stomach, subcutaneous space, spine. Larvae enter the blood of the host through the insect's proboscis and develop in the animal's body.

The larva's life span lasts about 7-8 months. One heartworm produces 30,000 larvae per day. Microfilariae circulate in the blood of pregnant women for three years. The maximum number of microfilariae in the peripheral blood of animals in the morning and in the evening, which corresponds to two peaks in the central nervous system.

Direct microscopy of a drop of freshly collected blood from a carnivore at low magnification is the simplest, most convenient and fastest method of diagnosing heartworm disease. We also recommend using the research method according to Knott, according to Kulikov. It is also necessary to perform an autopsy of the chest cavity and examine the pericardium and other tissues for the presence of helminths.

Prevention of heartworm infection in animals is primarily based on interrupting the transmissible transmission of infestation and consists of several directions: extermination of mosquitoes, detection and deworming of infested domestic dogs, prevention of contact of mosquitoes with domestic animals. Monthly treatment of animals against insects, good quality feeding, timely vaccination and deworming of animals are necessary [19, 21].

The drugs "Ivermectin", "Milbemycin" and "Dironet 500" have a prolonged effect. The use of these drugs with an interval of 30-35 days has a detrimental effect on microfilariae, which prevents the infection of other carnivores and prevents the spread of heartworm disease.

Key words: heartworm disease in dogs, causative agents, antiparasitic drugs.

ДИНАМІКА ПЛОЩІ КИШЕЧНИКА ТА ЛІМФОЇДНИХ УТВОРІВ АСОЦІЙОВАНИХ З ЙОГО СЛИЗОВОЮ ОБОЛОНКОЮ НА РАННІХ ЕТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗУ У СВИНЕЙ

Самойлюк Вячеслав Володимирович

кандидат ветеринарних наук, доцент

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна

ORCID: 0000-0001-8400-8904

samoluk1966@ukr.net

Козій Михайло Степанович

доктор біологічних наук, професор

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

ORCID: 0000-0001-8131-8528

kozij67@gmail.com

Білий Дмитро Дмитрович

доктор ветеринарних наук, професор

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна

ORCID: 0000-0003-3896-0384

dmdmbeliy@ukr.net

Метою проведених досліджень було визначення динаміки площі кишечника і асоційованих з його слизовою лімфоїдних структур у поросят протягом раннього постнатального морфогенезу. Матеріалом для дослідження слугував кишечник поросят добового, десятиденного, місячного і двохмісячного віку крупної білої породи. Після розтину черевної порожнини проводили промивання кишечника проточною водою та визначення довжини і ширини розрізаних лінією прикріплення брижі тонкої і товстої кишок. Визначення динаміки площі лімфоїдних структур асоційованих з слизовою оболонкою проводилось за допомогою методики тотального фарбування за Хелман. На тотальних препаратах визначали абсолютну і відносну площу відділів кишечника та лімфоїдних утворів. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики. Встановлено, що на ранніх етапах постнатального морфогенезу у поросят поступово і рівномірно збільшується абсолютна площа кишечника: з добового до місячного віку на 43,2% і з місячного до двохмісячного на 48,5%. Абсолютна площа лімфоїдних утворів асоційованих з слизовою оболонкою з добового до місячного віку зростає на 80,2%, а з місячного до двохмісячного на 14,1%, що свідчить про їх нерівномірний ріст і розвиток. Абсолютна площа кишечника збільшується рівномірно, а найбільш інтенсивний ріст лімфоїдних утворів спостерігається в період з добового до місячного віку. Інтенсивність росту тонкого відділу протягом постнатального морфогенезу поступово і рівномірно зменшується, а товстого збільшується. Відносна площа лімфоїдних утворів збільшується до і зменшується після місячного віку. Це збільшення тонкого і товстого відділів складає на 7,9% і 2,4% відповідно. Зменшення ж відносної площі лімфоїдних структур вказаних відділів відбувається на 6,9% і 1,9% відповідно. Отримані дані свідчать про асинхронність росту кишечника і лімфоїдних структур асоційованих з його слизовими оболонками. Цей орган протягом постнатального морфогенезу росте рівномірно. Найбільш інтенсивний ріст лімфоїдних утворів спостерігається в період з добового до місячного віку.

Ключові слова: кишечник, поросята, лімфоїдні утвори, абсолютна площа, відносна площа.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.15>

Вступ. Ріст і розвиток шлунково-кишкового тракту є дуже складним процесом, який починається у внутрішньоутробному періоді та триває у постнатальному. Найбільш динамічні зміни відбуваються до і після народження (Barszcz & Skomiata, 2011). Шлунково-кишковий тракт виконує не тільки травну, а й імунну функцію. Тут реалізуються захисні реакції організму проти патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів і неорганічних речовин (Logvinova & Oliyar, 2021). Він є досить складним, динамічним та постійно мінливим органом (Pluske et al., 2018).

Асоційовані зі слизовими лімфоїдні утвори є унікальними у порівнянні з іншими вторинними лімфоїдними тканинами тим, що вони постійно піддаються впливу

великої кількості різних антигенів (Reboldi et al., 2016). Епітелій слизової оболонки кишечника та асоційована з ним лімфоїдна тканина є основним фізичним та імунологічним бар'єром проти патогенних чинників (Maroille et al., 2018). Ця тканина відіграє провідну роль в захисті організму та ініціює місцеві імунні відповіді (Cerutti et al., 2008; Takebayashi et al., 2011). У живленні тварин і людини шлунково-кишковий тракт відповідає за введення поживних речовин у клітини організму. Кишечник є не тільки основною частиною травлення та всмоктування поживних речовин, але також слугує ключовою частиною процесу імунного виклику, оскільки він постійно взаємодіє зі сторонніми речовинами (Liu, 2015; Chen et al., 2017).

Лімфоїдна тканина кишечника свиней і лімфоцити в епітелії слизової оболонки та власній пластинці мають велике значення у ініціюванні імунної відповіді (Rothkötter, 2009; Burkey et al., 2009; Pluske et al., 2018). Ці процеси значною мірою залежать від тісної взаємодії між кишковою мікрофлорою та клітинами слизової оболонки кишечника (Schokker et al., 2018).

Згідно аналізу літературних джерел, стан резистентності органів травлення залежить від морфологічного і функціонального стану лімфоїдних утворів слизових оболонок. Останні складають значний відсоток загальної лімфоїдної тканини у свиней (Panikar et al., 2015; Samoiliuk et al., 2019), кролів, великої рогатої худоби, та птахів (Casteleyn et al., 2010).

У різних видів тварин лімфоїдна тканина слизової оболонки кишечника має суттєві відмінності та особливості (Bailey et al., 2013). Найбільше цієї тканини знаходиться у кишечнику (Нгун, 2018). Вона є первинною ділянкою імунітету слизової оболонки (Bonnardel et al., 2015), та складається з ізольованих або агрегованих лімфоїдних фолікулів (Jung et al., 2010), що у вигляді скупчень розташовуються у тонкому відділі кишечника та відповідають за виявлення сторонніх антигенів (Etmund et al., 2013).

Під час пренатального та постнатального періодів шлунково-кишковий тракт ссавців зазнає різноманітних морфологічних та фізіологічних змін разом із розширенням імунної системи та мікробної екосистеми. Розвиток функції травлення збігається з розвитком як адаптивної, так і вродженої імунної системи (Everaert et al., 2017). Адекватний морфогенез шлунково-кишкового тракту має вирішальне значення для забезпечення нормального розвитку організму. У цьому сенсі інтегроване і всебічне розуміння динаміки росту, розвитку та дозрівання кишечника може сприяти створенню стратегій покращення показників росту та забезпечити значний внесок у підвищення продуктивності та прибутковості свиначарства (D'Inca et al., 2011).

Шлунково-кишковий тракт у ранньому постнатальному періоді тварин стикається з численними проблемами та серйозними фізіологічними стресами, особливо під час народження та відлучення (Xu et al., 2000). Слід відмітити, що в доступних літературних джерелах все ще не існує достатнього об'єму інформації про динаміку морфогенезу лімфоїдних утворів слизових оболонок кишкового тракту (Helander, & Fändriks, 2014). Крім цього, лімфоїдні структури кишечника мають певні видові відмінності (Haley, 2017). На сьогоднішній день у дослідників немає єдиної думки щодо особливостей морфології та топографії лімфоїдних утворень асоційованих з слизовими оболонками кишечника поросят впродовж неонатального онтогенезу.

Незважаючи на численні публікації про морфологічні характеристики шлунково-кишкового тракту, необхідними є подальші дослідження у цьому напрямку через існуючі значні методологічні відмінності.

Мета роботи. Ми ставили за мету визначення динаміки площі кишечника і асоційованих з його слизовою лімфоїдних структур у поросят протягом раннього постнатального морфогенезу.

Матеріали та методи. Забір матеріалу проводили за загальноприйнятими методиками від клінічно здорових не вакцинованих тварин, підібраних методом аналогів, задовільної вгодованості. Забій проводили на базі кафедри ветеринарної хірургії та репродуктології факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету. Під час забою керувалися положеннями біологічної етики: «Загальними етичними принципами експериментів над тваринами» які були затверджені 1 Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), узгодженими з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Матеріалом для дослідження слугували тонкий і товстий кишечник поросят добового, десятиденного, місячного і двохмісячного віку крупної білої породи (по 5 голів кожної вікової групи). Для проведення досліджень свиней з характерними для породи і віку масою тіла і середньодобовим приростом живої ваги відбирали в приватних домогосподарствах.

Забір матеріалу проводився таким чином. Після розтину черевної порожнини проводили промивання кишечника проточною водою і визначення довжини і ширини розрізаних лінією прикріплення брижі тонкої і товстої кишок.

Визначення динаміки площі кишечника і лімфоїдних структур асоційованих з його слизовою оболонкою проводилось за допомогою методики тотального фарбування за Хелман. Ділянки кишечника промивали проточною водою, розправляли та поміщали в 2%-ний розчин оцтової кислоти на 2 - 3 доби доки вони не ставали прозорими. В подальшому ділянки кишечника протягом 2 годин промивали проточною водою і фарбували гематоксиліном Гаріса, розведеним дистильованою водою 1:100.

На тотальних препаратах відділів кишечника визначали абсолютну і відносну площу його відділів та лімфоїдних утворів. Довжину і ширину кишечника та його лімфоїдних структур які мали правильну геометричну форму здійснювали за допомогою сантиметрової лінійки з ціною поділки 1 мм.. Структури які мали нерівномірну довжину і ширину вимірювали за власною методикою з використанням спеціальних трафаретів та макроскопічним методом крапкового підрахунку.

Результати досліджень. Результати вивчення динаміки абсолютної площі кишечника і лімфоїдних утворів асоційованих з його слизовою оболонкою у поросят постнатального періоду представлені на рисунку 1. В результаті морфометричних досліджень було встановлено, що протягом неонатального і молочного періодів у поросят кишечник росте і поступово і рівномірно збільшується його абсолютна площа: з добового до місячного віку на 43,2% і з місячного до двохмісячного на 48,5%. Абсолютна площа лімфоїдних утворів асоційованих з слизовою оболонкою кишечника з добового до місячного віку зросла на 80,2%, а з місячного до двохмісячного на 14,1%, що свідчить про їх нерівномірний ріст і розвиток. Абсолютна площа кишечника збільшується рівномірно,

а найбільш інтенсивний ріст лімфоїдних утворів спостерігається в період з добового до місячного віку, що говорить про асинхронність росту кишечника і його лімфоїдних структур асоційованих з слизовими оболонками.

Динаміка відносної площі відділів кишечника у поросят неонатального і молочного постнатального періоду у відношенні до його загальної площі представлена на рисунку 2. Аналіз цих даних вказує на те, що кишечник

протягом постнатального морфогенезу розвивається і росте відносно рівномірно. Деяка нерівномірність росту спостерігається тільки з десятиденного до двохмісячного віку, коли відносна площа ободової кишки зростає (на 8,3%), а клубової поступово знижується (на 12,4%).

Динаміка відносної площі лімфоїдних утворів кишок у поросят постнатального періоду у відношенні до його загальної площі представлена на рисунку 3. В дванад-

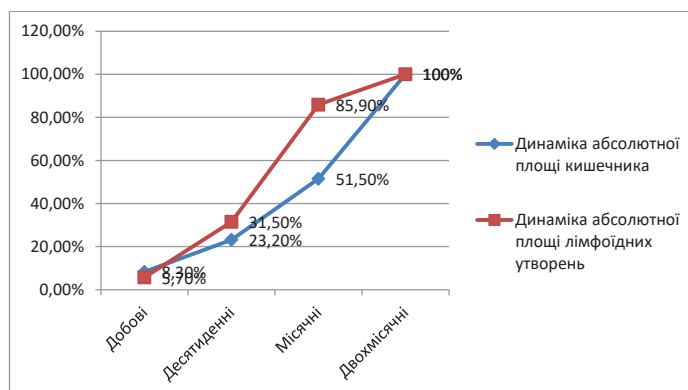


Рис. 1 Динаміка абсолютної площі кишечника і лімфоїдних утворень у поросят неонатального і молочного періодів

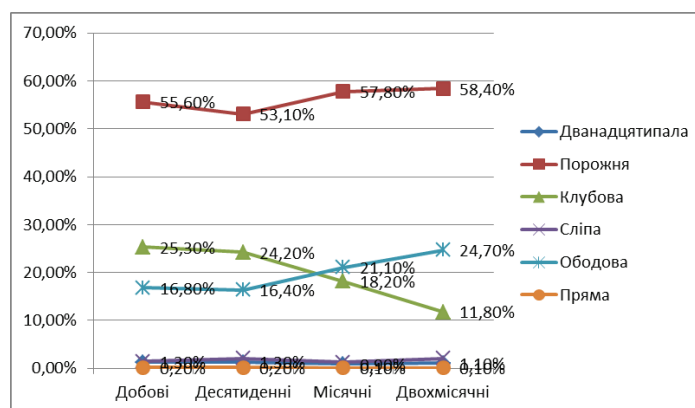


Рис. 2 Динаміка відносної площі відділів кишечника у поросят постнатального періоду у відношенні до його загальної площі

Примітка: * - дифузно розрізнені клітини лімфоїдного ряду

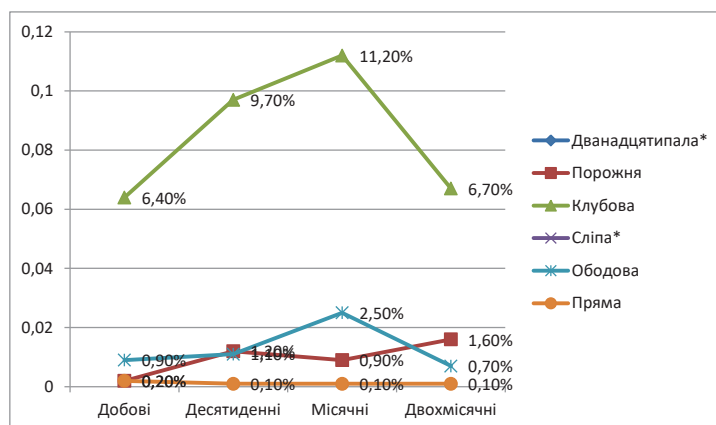


Рис. 3 Динаміка відносної площі лімфоїдних утворів кишок у поросят постнатального періоду у відношенні до його загальної площі

цятипалій і сліпій кишці протягом постнатального морфогенезу з добового до двохмісячного віку виявлялися дифузно розрізнені клітини лімфоїдного ряду. Рівномірний ріст лімфоїдних утворів асоційованих з слизовими оболонками з добового до двохмісячного віку спостерігався у порожній і прямій кишках.

Відносна площа лімфоїдних утворів до місячного віку рівномірно зростала в клубовій і ободовій кишках: на 4,8% і 1,6% відповідно. З місячного віку ця площа навпаки знижувалася: на 4,5% і 1,8% відповідно. Якщо порівнювати вікову динаміку лімфоїдних утворів з динамікою відносної площі кишечника, то можна виявити асинхронність її росту. Особливо це стосується клубової і ободової кишок.

Динаміка відносної площі тонкого і товстого відділів кишечника та лімфоїдних утворів у поросят постнатального періоду у відношенні до його загальної площі представлена на рисунках 4 і 5. Інтенсивність росту тонкого відділу кишечника протягом постнатального морфогенезу поступово і рівномірно зменшується, а товстого відділу збільшується. Відносна площа лімфоїдних утворів збільшується до і зменшується після місячного віку. Це збільшення тонкого і товстого відділів складає на 7,9% і 2,4% відповідно. Зменшення ж відносної площі лімфо-

їдних структур вказаних відділів кишечника становить на 6,9% і 1,9% відповідно.

Таким чином, отримані дані свідчать про асинхронність росту кишечника і лімфоїдних структур асоційованих з його слизовими оболонками. Кишечник протягом постнатального морфогенезу росте рівномірно. Найбільш інтенсивний ріст лімфоїдних утворів спостерігається в період з добового до місячного віку та протягом морфогенезу має тенденцію до збільшення в каудальному напрямку кишечника.

Обговорення. Дозрівання кишечника є специфічним і дуже динамічним процесом у новонароджених поросят (Metzler-Zebeli, 2021). Наші висновки стосовно аналізу динаміки площі асоційованих з слизовими лімфоїдних утворів кишечника підтверджують повідомлення закордонних дослідників про те, що ці структури є одним з найбільших відділів імунної системи. Вони пояснюють цей факт тим, що він має значну площу (Helander et al., 2014).

Слід відмітити, що топографія лімфоїдних утворів асоційованих з слизовими оболонками кишечника у поросят неонатального і молочного періодів протягом постнатального морфогенезу підлягає певним динамічним віковим змінам та у кожному віці має свої особливості.

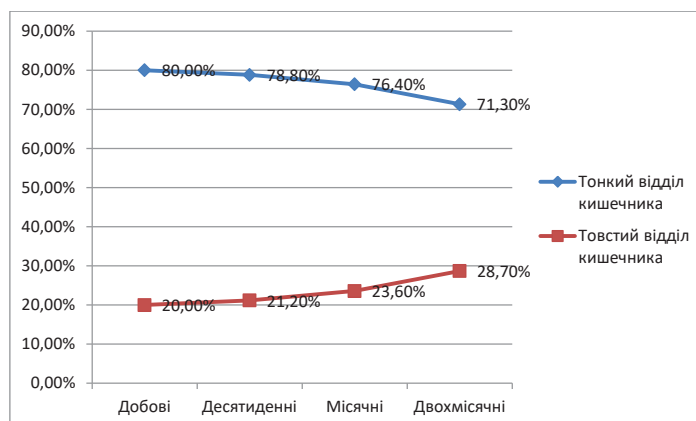


Рис. 4. Динаміка відносної площі тонкого і товстого відділів кишечника у поросят постнатального періоду у відношенні до його загальної площі

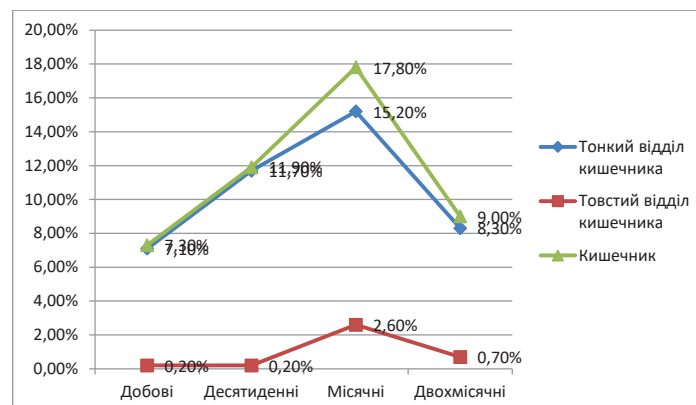


Рис. 5 Динаміка відносної площі лімфоїдних утворів відділів кишечника у поросят постнатального періоду у відношенні до його загальної площі

Ми встановили, що площа лімфоїдних утворів кишечника поросят різного віку розподілена нерівномірно. Можливо, такий нерівномірний розподіл пов'язаний з тим, що в різних ділянках слизової оболонки тривалість дії антигенів суттєво відрізняється. Чим сильніша і триваліша їх дія, тим більша за площею і у функціональному відношенні активніша лімфоїдна тканина тієї чи іншої ділянки кишечника (Samoiliuk et al., 2019).

Ступінь розвитку асоційованих з слизовою оболонкою лімфоїдних структур протягом раннього постнатального періоду у поросят є характерною для даного виду тварин і залежить від віку та може слугувати критерієм оцінки стану імунітету, а також імунологічної реактивності організму (Panikar et al., 2015).

Наші дослідження забезпечили комплексне уявлення про динаміку процесів розвитку кишечника поросят і підтверджують той факт, що у ньому від народження до відлучення відбуваються певні кількісні зміни слизової оболонки та агрегованих з нею імунних утворів (Skrzypek et al., 2018), а також те, що лімфоїдна тканина є найбільшим імунним органом в організмі (Moesser et al., 2017).

Оскільки, найбільш інтенсивне всмоктування поживних речовин відбувається в тонкому відділі кишечника ссавців, цей орган швидко розвивається на ранній стадії життя у свиней (Wiyarom et al., 2013), що узгоджується з нашими результатами. Ріст і функціонування тонкої кишки мають вирішальне значення для оптимального росту та здоров'я тварин і відіграють важливу роль у травленні та всмоктуванні поживних речовин, витраті енергії та поживних речовин, а також імунологічній компетентності (Meyer & Caton, 2016).

Слід відмітити, що на динаміку морфогенезу кишечника свиней впливає багато чинників. Структуру кишечника покращують дієтичні добавки (Wang et al., 2015), годівля

(Huting et al., 2021). Розвиток шлунково-кишкового тракту новонароджених поросят суттєво залежить від мікрофлори кишечника, яка впливає на макроскопічні та мікроскопічні показники морфогенезу протягом постнатального періоду (Shirkey et al., 2016; Choudhury et al., 2021).

Автори виявили, що зміни маси та довжини не відбуваються за однаковою схемою для усіх відділів кишечника. Для деяких з них ця картина є приблизно лінійною в діапазоні від одного до 90 днів. В той час для інших, зміни маси і довжин досить складні. Дослідники також оцінювали індекс площі лімфоїдних вузликів та зробили висновок, що представлені ними результати досліджень можуть бути основою складання раціонів, оцінки імунного статусу, розробки ефективної профілактики та лікування деяких захворювань (Gavrylin & Nikitina, 2017).

Імунні утвори кишечника є важливим фактором, що суттєво впливає на ріст, розвиток і продуктивність сільськогосподарських тварин, їх здоров'я та резистентність до стресових (McLamb et al., 2013) та інфекційних чинників (Lee et al., 2016).

На перспективу, актуальними для вивчення є питання дослідження лімфоїдних утворів асоційованих зі слизовою оболонкою органів травлення, дихання, сечостатевої системи свиней.

Висновки. Існують певні закономірності росту площі кишечника і його лімфоїдних утворів асоційованих з слизовою оболонкою впродовж постнатального морфогенезу у поросят, що свідчать про асинхронність їх розвитку. Інтенсивність росту кишечника і його лімфоїдних структур не співпадає. Відносна площа останніх найбільш інтенсивно збільшується в період з добового до місячного віку, а потім до двомісячного поступово знижується. Абсолютна площа кишечника на відміну від лімфоїдних утворів збільшується рівномірно.

Бібліографічні посилання:

1. Barszcz, M., & Skomial, J. (2011). The development of the small intestine of piglets - chosen aspects. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 20, 3–15
2. Bailey, M., Christoforidou, Z., & Lewis, M. C. (2013). The evolutionary basis for differences between the immune systems of man, mouse, pig and ruminants. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 152, 13–19. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.09.022.
3. Bonnardel, J., Da Silva, C., Henri, S., Tamoutounour, S., Chasson, L., Montañana-Sanchis, F., Gorvel, J. P., & Lelouard, H. (2015). Innate and adaptive immune functions of peyer's patch monocyte-derived cells. *Cell Reports*, 11, 770–784. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.067. PMID 25921539.
4. Burkey, T. E., Skjolaas, K. A., & Minton J. E. (2009) Board-Invited Review: porcine mucosal immunity of the gastrointestinal tract. *Journal of Animal Science*, 87 (4), 1493–1501. doi: 10.2527/jas.2008-1330.
5. Cerutti, A. (2008). Location, location, location: B-cell differentiation in the gut lamina propria. *Mucosal Immunology*, 1 (1), 8–10. doi: 0.1038/mi.2007.8.
6. Helander, H. F., & Fändriks, L. (2014). Surface area of the digestive tract – revisited. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49 (6), 681–689. doi:10.3109/00365521.2014.898326.
7. Chen, Y., Mou, D., Hu, L., Zhen, J., Che, L., Fang, Z., Xu, S., Lin, Y., Feng, B., Li, J., & Wu, D. (2017) Effects of Maternal Low-Energy Diet during Gestation on Intestinal Morphology, Disaccharidase Activity, and Immune Response to Lipopolysaccharide Challenge in Pig Offspring. *Nutrients*, 9 (10), 1115. doi: 10.3390/nu9101115
8. Choudhury, R., Middelkoop, A., Souza, J. G., Veen, L. A., Gerrits, W. J. J., Kemp, B., Bolhuis, J. E., & Kleerebezem, M. (2021). Impact of early-life feeding on local intestinal microbiota and digestive system development in piglets. *Scientific Reports*, 11:4213. doi: 10.1038/s41598-021-83756-2
9. D'Inca, R., Gras-Le, G. C., Che, L., Sangild, P. T., & Huërou-Luron, I.,. (2011). Intrauterine Growth Restriction Delays Feeding-Induced Gut Adaptation in Term Newborn Pigs. *Neonatology*, 99 (3), 208–16. doi: 10.1159/000314919
10. Everaert, N., Van Cruchten, S., Weström, B., Bailey, M., Van Ginneken, C., Thymann T., & Pieper, R. (2017) A review on early gut maturation and colonization in pigs, including biological and dietary factors affecting gut homeostasis. *Animal Feed Science and Technology*, 233, 89–103. doi: 10.1016/j.anifeeds.2017.06.011

11. Ermund, A., Gustafsson, J. K., Hansson, G. C., & Keita, A. V. (2013). Mucus properties and goblet cell quantification in mouse, rat and human ileal Peyer's patches. *PLoS one*, 8(12), e83688. doi:10.1371/journal.pone.0083688
12. Gavrylin, P. M., & Nikitina, M. O. (2017). Morphometric parameters of the intestine and aggregated lymphatic nodules of meat rabbits. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8 (4), 649–655. doi: 10.15421/0217100
13. Haley, P. J. (2017). The lymphoid system: a review of species differences. *Journal of toxicologic pathology*, 30 (2), 111–123. doi: 10.1293/tox.2016-0075
14. Hryn, V. H. (2018). Planimetric correlations between Peyer's patches and the area of small intestine of white rats. *Reports of Morphology*, 24 (2). 66–72. doi: 10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-10
15. Huting, A. M. S., Middelkoop, A., Guan, X., & Molist, F. (2021). Using Nutritional Strategies to Shape the Gastrointestinal Tracts of Suckling and Weaned Piglets. *Animals*, 11 (2), 402. doi: 10.3390/ani11020402
16. Jung, C., Hugot, J. P., & Barreau, F. (2010). Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. *International Journal of Inflammation*, 10, 1–12. doi: 10.4061/2010/823710
17. Liu, Y. (2015). Fatty acids, inflammation and intestinal health in pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 6 (41)
18. Logvinova, V., & Oliyar, A. (2021). Histoarchitectonics of Lymphoid Formations of the Mucosa of the Small Intestine of Muscy Ducks. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, 1 (52), 31–37. doi: 10.32845/bsnau.vet.2021.1.5
19. Maroille, T., Berri, M., Lemonnier, G., Esquerré, D., Chevaleyre, C., Mélo, S., Meurens, F., Coville, J. L., Leplat, J. J., Rau, A., Bed'hom, B., Vincent-Naulleau, S., Mercat, M. J., Billon, Y., Lepage, P., Rogel-Gaillard C., & Estellé J. (2018). Immunome differences between porcine ileal and jejunal Peyer's patches revealed by global transcriptome sequencing of gut-associated lymphoid tissues. *Scientific Reports*, 8: 9077. doi: 10.1038/s41598-018-27019-7
20. Metzler-Zebeli, B. U. (2021). The Role of Dietary and Microbial Fatty Acids in the Control of Inflammation in Neonatal Piglets. *Animals*, 11 (10), 2781. doi: 10.3390/ani11102781
21. Meyer, A. M., & Caton A. J. (2016). Role of the Small Intestine in Developmental Programming: Impact of Maternal Nutrition on the Dam and Offspring. *Advances in Nutrition*, 7(1), 169–178, doi:10.3945/an.115.010405
22. Moeser, A. J., Pohl, C. S., & Rajput, M. (2017). Weaning stress and gastrointestinal barrier development: implications for lifelong gut health in pigs. *Animal Nutrition*, 3 (4), 313–321. doi: 10.1016/j.aninu.2017.06.003
23. Panikar, I. I., Goral's'kij, L. P., & Kolesnik, N. L. (2015). Morfologija ta imunogistohimija organiv imunogenezu svinej u period postnatal'noï adaptacii. Monografija. – 258 s. ISBN 966-655-0. (in Ukrainian)
24. Pluske, J. R., Turpin, D. L., & Kim, J. C. (2018). Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. *Animal Nutrition*, 4 (2), 187–196. doi:10.1016/j.aninu.2017.12.004
25. Pluske, J. R., Kim, J. C., & Black, J. L. (2018). Manipulating the immune system for pigs to optimise performance. *Animal Production Science*, 58 (4). doi: 10.1071/AN17598
26. Reboldi, A., & Cyster, J. G. (2016). Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunological reviews*, 271, 230–245. doi: 10.1111/imr.12400.
27. Rothkötter H. J. (2009). Anatomical particularities of the porcine immune system - A physician's view. Developmental. *Comparative Immunology*, 33 (3), 267–272. doi:10.1016/j.dci.2008.06.016
28. Samoiliuk, V. V., Havrylin, P. M., Bilyi, D. D., Kozii, M. S., & Maslikov, S. M. (2019). Topohrafiia i mikrostrukturna orhanizatsiia limfoidnykh utvoriv, asotsiiovanykh zi slyzovoiu obolonkoiu kyshechnyka porosiat [Topography and microstructural organization of lymphoid formations associated with the mucous membrane of the intestinal piglets]. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 7 (4). 189–197. doi: 10.32819/2019.74034
29. Skrzypek, T., Kazimierzczak, W., Skrzypek, H., Valverde, P. J. L., Godlewski, M., & Zabielski, R. (2018). Mechanisms involved in the development of the small intestine mucosal layer in postnatal piglets. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69 (1), 127–138. doi: 10.26402/jpp.2018.1.14
30. Schokker, D., Fledder, J., Jansen, R., Vastenhouw, S. A., de Bree, F. M., Smits, M. A., & Jansman, A. J. M. (2018). Supplementation of fructooligosaccharides to suckling piglets affects intestinal microbiota colonization and immune development. *Journal of Animal Science*, 96 (6), 2139–2153. doi:10.1093/jas/sky110
31. Takebayashi, K., Koboziev, I., Ostanin, D. V., Gray, L., Karlsson, F., Robinson-Jackson, S. A., Kosloski-Davidson, M., Dooley, A. B., Zhang, S., & Grisham, M. B. (2011). Role of the gut-associated and secondary lymphoid tissue in the induction of chronic colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 17 (1), 268–78. doi: 10.1002/ibd.21447
32. Wang, H., Li, S., Xu, S., & Feng, J. (2015). Betaine improves growth performance by increasing digestive enzymes activities, and enhancing intestinal structure of weaned piglets. *Animal Feed Science and Technology*. 267, 114545. doi:10.1016/j.anifeedsci.2020.114545
33. Wiyaporn, M., Thongsong, B., & Kalandakanond-Thongsong, S. (2013). Growth and small intestine histomorphology of low and normal birth weight piglets during the early suckling period. *Livestock Science*, 158 (1–3), 215–222. doi:10.1016/j.livsci.2013.10.016
34. Xu, R. J., Wang, F., & Zhang, S. H. (2000) Postnatal adaptation of the gastrointestinal tract in neonatal pigs: a possible role of milk-borne growth factors. *Livestock Production Science*, 66 (2), 95–107. doi:10.1016/S0301-6226(00)00217-7

Samoiliuk V. V., PhD, Associate Professor, Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

Koziiy M. S., Doctor of Biological Sciences, Professor, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolayiv, Ukraine

Bilyi D. D., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

Dynamics of the intestinal area and lymphoid formations associated with its mucous membrane in the early stages of postnatal morphogenesis in pigs

The purpose of the research was to determine the dynamics of the intestinal area and the lymphoid structures associated with its mucosa in piglets during early postnatal morphogenesis. The material for the study was the intestines of one-day,

ten-day, one-month, and two-month-old piglets of large white breed. After dissection of the abdominal cavity, the intestine was washed with running water and the length and width of the mesentery of the small and large intestines cut by the line of attachment were determined. Determination of the dynamics of the area of lymphoid structures associated with the mucous membrane was carried out using the method of total staining according to Hellman. Absolute and relative areas of intestinal sections and lymphoid formations were determined on total preparations. The obtained data were processed by methods of variational statistics. It was established that at the early stages of postnatal morphogenesis in piglets, the absolute area of the intestine gradually and uniformly increases: from one day to one month of age by 43.2% and from one month to two months of age by 48.5%. The absolute area of lymphoid formations associated with the mucous membrane increases by 80.2% from one day to one month of age, and by 14.1% from one month to two months of age, which indicates their uneven growth and development. The absolute area of the intestine increases uniformly, and the most intensive growth of lymphoid formations is observed in the period from one day to one month of age. The intensity of growth of the thin part during postnatal morphogenesis gradually and uniformly decreases, and the thick part increases. The relative area of lymphoid formations increases before and decreases after the monthly age. This increase in thin and thick sections is 7.9% and 2.4%, respectively. The decrease in the relative area of the lymphoid structures of the specified departments occurs by 6.9% and 1.9%, respectively. The obtained data indicate the asynchrony of the growth of the intestine and the lymphoid structures associated with its mucous membranes. This organ grows uniformly during postnatal morphogenesis. The most intensive growth of lymphoid formations is observed in the period from one day to one month of age.

Key words: intestines, piglets, lymphoid formations, absolute area, relative area.

ПОКАЗНИКИ ВІДТВОРЕННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПІДКИСЛЮВАЧІВ ЗА МІКОТОКСИКОЗІВ

Чекан Олександр Миколайович

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-5676-1947

achekanne@gmail.com

Відтворення корів є одним із найважливіших показників функціонування тваринницького підприємства. При згодовуванні кормів, що містять велику кількість мікотоксинів, зокрема зеараленону та деоксиніваленону здатність корів до відтворення знижується через процеси дегенерації, апоптозу та організації в органах статевий системи та некротичних процесів у печінці та нирках. Метою досліджень було встановити вплив підкислювачів на основі органічних кислот на корекцію показників відтворення у корів та порівняти із такими у хворих тварин. Отримано дані про дисбаланс показників кальцію, зокрема його зниження до $1,75 \pm 0,64$ ммоль/л, фосфору до $1,03 \pm 0,27$ ммоль/л та підвищення магнію до $1,12 \pm 0,19$ ммоль/л. Встановлено токсичні стани на основі підвищення рівня АСТ до $154,26 \pm 5,57$ та АЛТ до $58,88$. Встановлено підвищення естрадіолу до $12,85 \pm 0,62$ нг/мл після згодовування кормів, що містять зеараленон. В той же час після застосування підкислювачів на основі органічних кислот естрадіол знижувався до $6,73 \pm 0,53$ нг/мл і наближався до реферативних показників – $5,49 \pm 0,29$ нг/мл. Досліджено динаміку прогестерону та лютеїнізуючого гормонів, що мали тенденцію до підвищення, тоді як у хворих тварин рівень цих гормонів залишався низьким. Застосування підкислювачів сприяло відновленню відтворної здатності у корів і забезпечило запліднюваність корів після 1-го отелу до 80,39%, 81,82% – корови 3-5 років та 69,39% – корів старших 5 років. Встановлено скорочення тривалості післяродового періоду до $34,8 \pm 1,33$ доби, тривалості сервіс-періоду до $57,37 \pm 2,84$ доби, індексу осіменіння до 2,8 у корів, яким застосовували підкислювач. Досліджено позитивний вплив застосування підкислювача перед використанням схем синхронізації. Отримано вагітних корів після 1-го отелу 56,67%, 46,88% – 3-5 отел, 41,38% – корів старшої вікової групи при застосуванні 7-ми денної схеми стимуляції. Аналогічно, 56,0% – корови 1-го отелу, 40,74% – корови 3-5 отел та 40,0% – корів старшої вікової групи при застосуванні синхронізації за схемою пресінх. Застосування підкислювачів сприяло підвищенню показників відтворення у корів.

Ключові слова: корови, підкислювачі, показники відтворення, зеараленон, схеми стимуляції, відтворення.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.16>

Вступ. Питання відтворення корів у функціонуванні тваринницьких господарств є одним із основних завдань, що стоїть перед працівниками даної галузі. Відомо, що зниження відтворної здатності корів і телиць у будь-якому тваринницькому господарстві веде до зниження продуктивності та значних економічних втрат (Rieger, A., et. al., 2021, Barbato, O., et. al., 2022). Так автор (Dea, R. P. et. al., 2021,) зазначає що економічні збитки від 1 дня неплідності корови складають 877 \$ в рік на 1 корову і склалися з подовження інтервалів отелення, недоотримання молока та додаткових осіменів.

Існує велика кількість публікацій (Kemboi, D. C., et. al., 2020, Changwa, R., et. al., 2021, Becker-Algeri, T. A., et. al., 2016), в яких автори вказують на той факт, що згодовування раціонів, що містять надмірну кількість мікотоксинів негативно впливає на відтворну здатність корів. Також є повідомлення про те, що деякі мікотоксини, а саме зеараленон (ZEA) та деоксиніваленон (DON) безпосередньо впливають на органи відтворної системи корів (Penagos-Tabares, F., et. al., 2022).

Однак, в останні роки у зв'язку з переходом на ринкові відносини та обмеженими трудовими ресурсами на селі, молочне скотарство стало переходити на безприв'язний тип утримання корів, що сприяло підвищенню продуктивності праці тваринників, але виключило індивідуальний підхід до кожної тварини. Внаслідок цього значно знизилась показники відтворення корів, що спонукало

господарів використовувати різні схеми стимуляції і синхронізації статевої циклічності за допомогою біологічно активних препаратів (простагландинів, гормонів, вітамінів) та проводити діагностику вагітності корів за допомогою приладу УЗД на 30–35 добу після осіменіння, а при виявленні неплідних тварин проводити повторну гормональну обробку.

Метою наших досліджень було встановити вплив підкислювачів на основі органічних кислот на запліднюваність корів за хронічного мікотоксикозу, обумовленого зеараленоном.

Підкислювачі можна використовувати для сприятливого маніпулювання кишковими мікробними популяціями та покращення імунної відповіді, отже, виконувати дію, подібну до антибіотиків у тварин, у боротьбі з патогенними бактеріями та токсинами (Du, H. S. et. al., 2019.). Підкислювачі також покращують засвоєність поживних речовин і збільшують засвоєння мінеральних речовин. Включення органічних кислот також призводить до витончення оболонки кишечника, що сприяє кращому засвоєнню поживних речовин і їх ефективному використанню (Liu, Y. R. et. al., 2020). Однак їх ефект не буде подібним для всіх типів органічних кислот, оскільки механізм їх дії базується на значенні рН (Visser, E. A., et. al., 2021).

Як зазначають деякі автори зниження рН рубця призводить до зниження кількості зеараленону і, що важ-

ливо, блокується його перетворення у α та β -форми, які і справляють естрогеноподібний вплив (Debevere S. et al., 2021, Humer E. et al.).

В той же час, інші автори вказують, що зниження рН рубця призводить до ацидозу, що негативно впливає на якісний та кількісний склад мікрофлори вмістимого рубця. Проте, причиною даної патології є надлишок оцтової та масляної кислот (Chen, X., et al., 2021).

Тому у своїх дослідженнях ми використовували препарат Ацимікс, у склад якого входить мурашина, молочна та пропіонова кислоти, у 0,1% концентрації для напування протягом 5-и діб перед проведенням досліджень щодо показників відтворення та стимуляції охоти.

Матеріали і методи досліджень. Для проведення досліджень нами було відібрано 45 корів. Їх було поділено за принципом аналогів. При цьому у 1-у дослідну групу увійшли корови, хворі на токсичний мікотоксикоз, зумовлений зеараленоном та деоксіваленолом, у 2-у дослідну – тварини, у яких не відмічали ознак отруєння (здорові корови), у 3-ю дослідну – корови, що мали ознаки мікотоксикозу із застосуванням підкислювача. Підкислювач додавали у питну воду, створюючи концентрацію 0,1% на випоювали коровам протягом 5-ти діб до застосування схем синхронізації. Наступним етапом досліджень було встановити динаміку деяких біохімічних та гормональних показників у всіх дослідних групах. При цьому користувалися загальноприйнятими методиками для визначення кальцію за реакцією з Арсеназо III, магнію – за реакцією з силіцидним синім, активності амінонотрансфераз (АСТ, АЛТ) – кінетичним методом (*in vitro*) активності аспартатамінонотрансферази (АСТ) – кінетичним методом (*in vitro*) сечовини – уреазним методом; загального та прямого білірубину (за методом Ендрашика); активності γ -лутамілтрансферази – з субстратом L- γ -глутаміл- p -нітроаніліном, малонового діальдегіду (МДА) проводили спектрофотометрично, Естрадіол 17 β , нг/мл, Прогестерон, нг/мл, Лютеїнізуючий гормон, нг/мл, Пролактин, нг/мл – радіоімунологічним методом

Наступним етапом було встановити ефективність застосування підкислювача на відтворювальну здатність корів за спонтанного прояву охоти і при застосуванні схем синхронізації. Для цього було сформовано 6 дослідних груп. Перші 3 групи корів отримували чисту питну воду. При цьому вони були поділені за віком: 1-а дослідна група – корови після 1-го отелення (n=54), 2-а – 3-4 років (n=54), 3-я – тварини віком 5-7 років (n=54). Групи, що отримували підкислювач були поділені аналогічним чином: 1-а дослідна група – корови після 1-го отелення (n=51), 2-а – 3-4 років (n=52), 3-я – тварини віком 5-7 років (n=49).

Для апробації схем синхронізації використовували загальноприйнятї схеми: овсінх, пресінх та 7-ми денну схему (Nowicki, A. et al. 2017)

Результати. Порівняльна оцінка біохімічних показників при застосуванні підкислювачів (таблиця 1).

Як відомо, обробка корму аскорбіновою та молочною кислотами знизилася концентрацію дезоксінваленолу у забруднених зразках корму вдвічі, незалежно від часу обробки (Humer, E., et al. 2016).

Аналізуючи отримані нами дані можна стверджувати, що практично всі біохімічні показники мали тенденцію до наближення до таких у здорових тварин. Проте, слід зауважити, що ці зміни не були статистично достовірними. Однак, показник АСТ та АЛТ мав достовірну різницю із аналогічними у хворих тварин та достовірно не відрізнявся від таких у здорових тварин. На нашу думку це пов'язано із зниженням рівня деоксінваленолу.

Також показник сечовини крові мав достовірне зниження порівняно із пробамі сироватки крові хворих корів.

Вміст гормонів у крові корів за дії зеараленону та деоксінваленолу (таблиця 2).

Порівнюючи результати динаміки основних статевих гормонів слід вказати на те, що достовірно змінився рівень естрадіолу та прогестерону. Так, рівень естрадіолу у хворих корів складав $12,85 \pm 0,62$ нг/мл, що у 2,3 рази перевищувало такий показник у здорових тварин. При застосуванні нами підкислювача рівень естрадіолу

Таблиця 1

Порівняння біохімічних показників крові у корів за мікотоксикозу

Показник	Хворі на мікотоксикоз (n=15)	Здорові корови (n=15)	Корови після застосування підкислювача (n=15)	P
Кальцій, ммоль/л	1,75 \pm 0,64	2,41 \pm 0,39	2,01 \pm 0,27	0,694
Фосфор, ммоль/л	1,03 \pm 0,27	1,61 \pm 0,33	1,1 \pm 0,41	0,179
Магній, ммоль/л	1,12 \pm 0,19	0,73 \pm 0,097	0,87 \pm 0,11	0,286
Селен, мкмоль /л	0,95 \pm 0,21	1,65 \pm 0,27	1,0 \pm 0,1	0,844
Креатинін, нмоль/д	91,53 \pm 5,76	69,36 \pm 3,42	75,41 \pm 5,49	0,061
Кортизол, нг/мл	9,75 \pm 0,93	15,6 \pm 1,41	10,41 \pm 0,17	0,393
АСТ ммоль/л	154,26 \pm 5,57	98,39 \pm 6,64	112,36 \pm 3,22	0,001
АЛТ ммоль/л	58,88 \pm 3,68	40,83 \pm 5,92	42,22 \pm 2,23	0,001
Показник Дерітіса	2,62	2,41	2,19	
γ -лутамалтранспептідаза, МО/л	47,22 \pm 5,47	32,61 \pm 1,96	44,32 \pm 3,27	0,623
Сечовина крові, ммоль/л	6,49 \pm 0,63	2,85 \pm 0,22	3,84 \pm 0,26*	0,001
Загальний білірубін мкмоль/л	11,05 \pm 0,61	9,82 \pm 1,32	10,25 \pm 3,23	0,844
Малоновий альдегід, мкмоль/л	6,85 \pm 0,29	4,95 \pm 0,16	6,22 \pm 0,37	0,21
Церулоплазмін, мкмоль/л	2,02 \pm 0,14	1,67 \pm 0,23	1,98 \pm 0,38	0,921

Порівняння вмісту деяких гормонів у сироватці крові корів за впливу зеараленону та дексініваленолу

Гормон	Здорові тварини	Корови, хворі на хронічний мікотоксикоз	Корови після застосування підкислювача	P
Естрадіол, нг/мл	5,49±0,29	12,85±0,62	6,73±0,53*	0,001
Прогестерон, нг/мл	1,12±0,09	0,55±0,05	0,68±0,02**	0,05
Лютеїнізуючий гормон, нг/мл	6,35±0,24	5,65±0,11	5,73±0,32	0,844
Пролактин, нг/мл	9,75±0,63	19,2±0,87	17,3±0,61	0,089

Примітки: * – $P < 0,001$, ** – $P < 0,05$

знизилися і склав $6,73 \pm 0,53$ нг/мл, що у 1,22 рази нижче за показник у хворих тварин, проте достовірно вищий за аналогічний показник у здорових тварин. Аналізуючи показник прогестерону, встановлено достовірну тенденцію до підвищення у 1,23 рази, проте, показник цього гормону залишався достовірно нижчим за такий у здорових тварин.

Показники відтворення при застосуванні підкислювача

Проведено аналіз показників відтворення корів після застосування підкислювачу Ацимікс (таблиця 3).

Так, після застосування підкислювача нами було встановлено достовірне зменшення післяродового періоду у

корів, яким використовували підкислювач після першого отелення. Також у всіх інших групах ми спостерігали аналогічну тенденцію, проте, ці зміни не були достовірними.

У корів, яким застосовували підкислювач спостерігали достовірне зниження показника сервіс-періоду. Так, у корів після першого отелу він був меншим у дослідній групі у 1,21 рази, корів, віком 3–4 роки – у 1,19, а старшої вікової групи – у 1,13 рази.

Відмічено позитивну динаміку у всіх вікових групах таких показників як кількість отриманого приплоду та індексу осіменіння.

Запліднюваність корів після застосування підкислювача за спонтанного прояву охоти

Таблиця 3

Показники відтворення при застосуванні препарату на основі органічних кислот

Показники	Без лікування			З використанням підкислювачів		
	Корови, 1-ше отелення	Корови 3–4 р	Корови 5–7 р	Корови, 1-ше отелення	Корови 3–4 р	Корови 5–7 р
Кількість тварин	54	52	50	51	55	49
Тривалість післяродового періоду	38,3±0,17	41,06±0,75	43,07±0,13	34,8±1,33*	39,4±1,38	40,8±1,81
Тривалість сервіс-періоду	64,5±2,18	68,38±2,25	69,21±1,37	53,2±2,21 *	57,37±2,84*	61,22±2,48*
Кількість телят на 100 корів	84,2	81,37	76,39	93,27	89,25	83,25
Індекс осіменіння	3,14±0,16	3,32±0,18	3,51±0,22	2,8±0,15	2,91±0,37	3,12±0,23
Вибракувано з різних причин	8	12	23	5	6	10

Примітка: * – $p < 0,05$

Основним показником ефективності застосування будь-яких засобів для покращення відтворення корів є показник заплідненості. Дані представлені у таблицях 4–6.

Порівнюючи показники запліднюваності від першого осіменіння до 60 дня у корів, хворих на мікотоксикоз після 1-го отелення складав 5,56%, тоді як після використання підкислювачів 9,8% (1,76 рази), у корів, віком 3–4 роки 1,92% та 5,45%, у корів старшої вікової групи – 0% та 2,04%, відповідно.

Після 2-го осіменіння цей показник зріс до 18,52% та 23,53% після першого отелу, 9,62% та 16,36% – 2-Зотел та 6,0% і 10,20% – більше 4-х отелів відповідно.

На наступному етапі ми враховували показники запліднення до 120 доби після родів. Так, серед корів,

хворих на мікотоксикоз після 1-го отелу запліднилось всього 62,96%, тоді як у корів дослідної групи аналогічно віку 80,39%, що у 1,28 рази більше. Аналогічну тенденцію спостерігали і у інших вікових групах. Проте, слід зауважити, що заплідненість достовірно знижувалась у корів із віком. Найнижчою вона була у корів старших вікових груп і склав у хворих на мікотоксикоз 48,08%, а у корів, що отримували підкислювач 69,39%.

Апробація різних схем стимуляції відтворної здатності у корів після застосування підкислювача.

На даному етапі розвитку тваринництва існує досить велика кількість різноманітних схем стимуляції та синхронізації. У своїх дослідженнях ми використовували ті схеми, які найбільш часто використовуються у тваринницьких господарствах (таблиця 7).

Запліднюваність до 60-го дня

Показники	Без лікування						З використанням підкислювачів					
	Корови, 1-ше отелення		Корови 3–4 р		Корови 5–7 р		Корови, 1-ше отелення		Корови 3–4 р		Корови 5–7 р	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Кількість тварин	54		52		50		51		55		49	
Запліднення від 1-го осіменіння	3	5,56	1	1,92	0	0	5	9,8	3	5,45	1	2,04
Запліднення від 2-го осіменіння	10	18,52	5	9,62	3	6,0	12	23,53	9	16,36	5	10,20

Таблиця 5

Заплідненість до з 60 до 90-го дня

Показники	Без лікування						З використанням підкислювачів					
	Корови, 1-ше отелення		Корови 3–4 р		Корови 5–7 р		Корови, 1-ше отелення		Корови 3–4 р		Корови 5–7 р	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Кількість тварин	54		52		50		51		55		49	
Запліднення від 1-го осіменіння	7	12,96	6	11,54	5	10,0	9	17,63	7	12,73	6	12,24
Запліднення від 2-го осіменіння	9	16,67	7	13,46	6	12,0	10	19,61	8	14,55	7	14,28
Запліднення від 3-го осіменіння	3	5,56	1	1,92	0	0	4	7,84	3	5,45	1	2,04

Таблиця 6

Заплідненість з 90 до 120-го дня

Показники	Без лікування						З використанням підкислювачів					
	Корови, 1-ше отелення		Корови 3–4 р		Корови 5–7 р		Корови, 1-ше отелення		Корови 3–4 р		Корови 5–7 р	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Кількість тварин	54		52		50		51		55		49	
Запліднення від 1-го осіменіння	7	12,96	6	11,54	5	10,0	9	17,63	7	12,73	6	12,24
Запліднення від 2-го осіменіння	9	16,67	7	13,46	6	12,0	10	19,61	8	14,55	7	14,28
Запліднення від 3-го осіменіння і більше	3	5,56	1	1,92	0	0	4	7,84	3	5,45	1	2,04
Всього запліднилось	34	62,96	25	48,08	14	28,00	41	80,39	45	81,82	34	69,39
Не запліднилось	20	37,04	27	51,92	36	72,00	10	19,61	10	18,18	15	30,61

Таблиця 7

Запліднення корів при застосуванні підкислювачів у комплексі із схемами синхронізації статевої охоти

Показники	7-ми денна схема					
	1-й отел		3-5 отел		5-7 отел	
	кількість	%	кількість	%	кількість	%
Кількість тварин	30		32		29	
Запліднилось	17	56,67	15	46,88	12	41,38
Пресінх						
Кількість тварин	25		27		20	
Запліднилось	14	56,0	11	40,74	8	40,0
Овсінх						
Кількість тварин	24		20		20	
Запліднилось	12	50,0	9	45,0	7	35,0
Удосконалений овсінх						
Кількість тварин	27		25		25	
Запліднилось	17	62,96	13	52,0	11	44,0
Кількість тварин, всього	106		104		100	
Запліднилось всього	60	56,6	48	46,15	38	40,43
Не запліднилось	46	43,4	56	53,85	56	59,57

Так, використовуючи 7-ми денну схему симуляції після застосування підкислювача ми діагностували запліднюваність на 34 день вагітності у 56,67% корів після першого отелу, 46,88% – у корів, віком 3–4 роки та 41,38% – у корів старшої вікової групи.

Пресінх мав наступні результати: після 1-го отелу запліднилось 56,0% корів, 3–4 роки 40,74% та 40,0% тварин – у старшій віковій групі.

Овсінх – найпоширеніший метод синхронізації статевої охоти у корів. Так, у групі корів після 1-го отелу запліднилось 50%, у групі корів, віком 3–4 роки – 45%, у групі корів старшої вікової групи лише 35%.

Найкращі результати ми отримали у групах корів, де застосовували удосконалений овсінх. Він відрізнявся тим, що аналог релізінг-гормону застосовувався трикратно (3-й раз після осіменіння у до 5 мл). Це на нашу думку пояснюється тим, що у даному випадку спостерігався менший відсоток резорбції зародків до 30 доби вагітності.

Обговорення. Мікотоксикози досить поширені як серед тварин, так і серед людей (Goma, N. et.al. 2022). При цьому патологічні стани, зумовлені мікотоксинами мають різноманітний характер та приносять значної шкоди аграрному сектору (Kemboi, D. C., et.al. 2020).

Встановлено суттєві зміни біохімічних показників за впливу мікотоксинів. Так, рівень кальцію, фосфору та селену у хворих корів знижений, що також підтверджують дані інших авторів (Uradhaya, S. D., et.al. 2020), в той час як рівень фосфору має тенденцію до підвищення, тим самим порушуючи баланс фосфорно-кальцієвого обміну (Shtina, I. E., et.al. 2019)

В той же час, достовірне зниження селену сприяє зниженню відтворної здатності корів (Mehdi, Y., & Dufresne, I., 2016). Виявлено достовірне підвищення трансфераз, сечовини крові, білірубину та малонового альдегіду, що вказує на загальний токсикоз та порушення як білкового, так і ліпідного обміну в організмі корів (Maragos C. M., 2020). Використання підкислювачів на основі органічних кислот складало передумови тенденції відновлення рівня більшості показників. Проте ці зміни не були статистично достовірними і отримані результати біохімічних показників достовірно відрізнялися від аналогічних у здорових тварин.

Зрушення біохімічного гомеостазу призводило до порушення утворення та взаємодії основних статевих гормонів. Так, у корів, що мали хронічне отруєння зеараленоном діагностували різке (у 2,3 рази) підвищення естрадіолу-17 β та зниження прогестерону у 2,04 рази (Penagos-Tabares, F. et.al. 2022). Застосування підкислювача призводило до підвищення естрадіолу-17 β на

19,1%, проте, залишалось вишим за показник здорових тварин.

Рівень прогестерону мав обернену тенденцію – у корів, що мали отруєння зеараленоном рівень прогестерону був достовірно нижчим, що можна пояснити недостатнім його утворенням через блокування утворення лютеїнізуючого гормону у гіпофізі через пригнічення утворення β -ізомеру релізінг-гормону (Ropejko K.&Twarużek M., 2021). Після застосування підкислювача спостерігалась достовірне підвищення прогестерону, проте воно залишалось нижчим за аналогічний показник здорових тварин.

Встановлено зниження відтворної здатності корів за дії зеараленону, при чому зниження відбувається також із збільшенням кількості отелів та віком тварин. Пов'язана ця ситуація із дією дегенеративних факторів на органи статевої системи, зокрема яєчники, матку та печінку (Li, Y., et.al. 2015). Застосування Ациміксу створювало передумови для підвищення показників відтворення, зокрема скорочення післяродового періоду, сервіс-періоду та індексу осіменіння. Крім того знизився показник вибракування корів майже у 2 рази (Knutsen, H. K., et.al. 2017).

Важливим показником відтворення є запліднюваність корів. У корів, що мали отруєння зеараленоном запліднюваність до 60 дня після родів складала від 18,52% після 1-го отелення до 6,0% у корів віком 5-7 років (Kinkade, C. W., et.al. 2021, Thapa, A., et.al. 2021). В той же час при застосуванні підкислювачів аналогічні показники склали від 23,53% у корів після 1-го отелу та 10,2% у корів, віком 5-7 років. На нашу думку це пов'язано із зниженням кількості зеараленону, що потрапляє у кров при поїданні кормів, контамінованих зеараленоном (Mróz, M., et.al. 2022). Аналогічна ситуація спостерігалась і при заплідненні до 120 доби після родів (Han, X., et.al. 2022, González-Alvarez, M. E., et.al. 2021).

Застосовуючи у порівняльному аспекті схем синхронізації отримано 56,6% запліднених тварин після 1-го отелу, 46,15% – серед корів 3–4 років та 40,43% – серед корів старше 5 років (Balló, A., et.al. 2021, Kim, D. H., et.al. 2014).

Висновки. Згодовування кормів, що містять зеараленон спричиняють зниження рівня кальцію, фосфору та селену та підвищення рівня печінкових трансфераз, що призводить до процесів деградації в органах статевої системи у корів.

Зеараленон призводить до зниження відтворної здатності корів до 18% у молодих корів та до 6% у корів старших 5-и років до 60-ї доби після отелу.

Застосування підкислювачів сприяло підвищенню відтворної здатності у корів до 56,6% у молодих тварин та до 40,43% у старшої вікової групи.

Бібліографічні посилання:

1. Balló, A., Busznyákné Székvári, K., Czétány, P., Márk, L., Török, A., Szántó, Á., & Máté, G. (2023). Estrogenic and Non-Estrogenic Disruptor Effect of Zearalenone on Male Reproduction: A Review. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms24021578>
2. Barański, W., Gajęcka, M., Zielonka, Ł., Mróz, M., Onyszek, E., Przybyłowicz, K. E., Nowicki, A., Babuchowski, A., & Gajęcki, M. T. (2021). Occurrence of Zearalenone and Its Metabolites in the Blood of High-Yielding Dairy Cows at Selected Collection Sites in Various Disease States. *Toxins*, 13(7), 446. <https://doi.org/10.3390/toxins13070446>
3. Barbato, O., Menchetti, L., Brecchia, G., & Barile, V. L. (2022). Using Pregnancy-Associated Glycoproteins (PAGs)

to Improve Reproductive Management: From Dairy Cows to Other Dairy Livestock. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(16), 2033. <https://doi.org/10.3390/ani12162033>

4. Becker-Algeri, T. A., Castagnaro, D., de Bortoli, K., de Souza, C., Drunkler, D. A., & Badiale-Furlong, E. (2016). Mycotoxins in Bovine Milk and Dairy Products: A Review. *Journal of food science*, 81(3), R544–R552. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13204>

5. Changwa, R., De Boevre, M., De Saeger, S., & Njobeh, P. B. (2021). Feed-Based Multi-Mycotoxin Occurrence in Smallholder Dairy Farming Systems of South Africa: The Case of Limpopo and Free State. *Toxins*, 13(2), 166. <https://doi.org/10.3390/toxins13020166>

6. Chen, X., Su, X., Li, J., Yang, Y., Wang, P., Yan, F., Yao, J., & Wu, S. (2021). Real-time monitoring of ruminal microbiota reveals their roles in dairy goats during subacute ruminal acidosis. *NPJ biofilms and microbiomes*, 7(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00215-6>

7. Debevere, S., Cools, A., Baere, S., Haesaert, G., Rychlik, M., Croubels, S., & Fievez, V. (2020). In Vitro Rumen Simulations Show a Reduced Disappearance of Deoxynivalenol, Nivalenol and Enniatin B at Conditions of Rumen Acidosis and Lower Microbial Activity. *Toxins*, 12(2), 101. <https://doi.org/10.3390/toxins12020101>

8. Deka, R. P., Magnusson, U., Grace, D., Randolph, T. F., Shome, R., & Lindahl, J. F. (2021). Estimates of the Economic Cost Caused by Five Major Reproductive Problems in Dairy Animals in Assam and Bihar, India. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(11), 3116. <https://doi.org/10.3390/ani11113116>

9. Du, H. S., Wang, C., Wu, Z. Z., Zhang, G. W., Liu, Q., Guo, G., Huo, W. J., Zhang, Y. L., Pei, C. X., & Zhang, S. L. (2019). Effects of rumen-protected folic acid and rumen-protected sodium selenite supplementation on lactation performance, nutrient digestion, ruminal fermentation and blood metabolites in dairy cows. *Journal of the science of food and agriculture*, 99(13), 5826–5833. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9853>

10. Goma, N., Elemiri, M., Hegazy, Y., Zeineldin, M., Nassif, M., Alcalá-Canto, Y., Barbabosa-Pliego, A., Rivas-Caceres, R. R., & Abdelmegeid, M. (2022). Clinical and pathological examination of mycotoxicosis as an associated risk factor for colic in equine. *Microbial pathogenesis*, 163, 105377. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105377>

11. González-Alvarez, M. E., McGuire, B. C., & Keating, A. F. (2021). Obesity alters the ovarian proteomic response to zearalenone exposure. *Biology of reproduction*, 105(1), 278–289. <https://doi.org/10.1093/biolre/iob069>

12. Han, X., Huangfu, B., Xu, T., Xu, W., Asakiya, C., Huang, K., & He, X. (2022). Research Progress of Safety of Zearalenone: A Review. *Toxins*, 14(6), 386. <https://doi.org/10.3390/toxins14060386>

13. Humer, E., Lucke, A., Harder, H., Metzler-Zebeli, B. U., Böhm, J., & Zebeli, Q. (2016). Effects of Citric and Lactic Acid on the Reduction of Deoxynivalenol and Its Derivatives in Feeds. *Toxins*, 8(10), 285. <https://doi.org/10.3390/toxins8100285>

14. Kemboi, D. C., Antonissen, G., Ochieng, P. E., Croubels, S., Okoth, S., Kangethe, E. K., Faas, J., Lindahl, J. F., & Gathumbi, J. K. (2020). A Review of the Impact of Mycotoxins on Dairy Cattle Health: Challenges for Food Safety and Dairy Production in Sub-Saharan Africa. *Toxins*, 12(4), 222. <https://doi.org/10.3390/toxins12040222>

15. Kemboi, D. C., Antonissen, G., Ochieng, P. E., Croubels, S., Okoth, S., Kangethe, E. K., Faas, J., Lindahl, J. F., & Gathumbi, J. K. (2020). A Review of the Impact of Mycotoxins on Dairy Cattle Health: Challenges for Food Safety and Dairy Production in Sub-Saharan Africa. *Toxins*, 12(4), 222. <https://doi.org/10.3390/toxins12040222>

16. Kim, D. H., Lee, I. H., Do, W. H., Nam, W. S., Li, H., Jang, H. S., & Lee, C. (2013). Incidence and levels of deoxynivalenol, fumonisins and zearalenone contaminants in animal feeds used in Korea in 2012. *Toxins*, 6(1), 20–32. <https://doi.org/10.3390/toxins6010020>

17. Kinkade, C. W., Rivera-Núñez, Z., Gorczyca, L., Aleksunes, L. M., & Barrett, E. S. (2021). Impact of Fusarium-Derived Mycoestrogens on Female Reproduction: A Systematic Review. *Toxins*, 13(6), 373. <https://doi.org/10.3390/toxins13060373>

18. Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. R., Nebbia, C. S., Petersen, A., Rose, M., Roudot, A. C., Schwerdtle, T., Vleminckx, C., Vollmer, G., ... Oswald, I. P. (2017). Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 15(7), e04851. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4851>

19. Li, Y., He, X., Yang, X., Huang, K., Luo, Y., Zhu, L., Li, Y., & Xu, W. (2015). Zinc inhibits the reproductive toxicity of Zearalenone in immortalized murine ovarian granular KK-1 cells. *Scientific reports*, 5, 14277. <https://doi.org/10.1038/srep14277>

20. Liu, Y. R., Du, H. S., Wu, Z. Z., Wang, C., Liu, Q., Guo, G., Huo, W. J., Zhang, Y. L., Pei, C. X., & Zhang, S. L. (2020). Branched-chain volatile fatty acids and folic acid accelerated the growth of Holstein dairy calves by stimulating nutrient digestion and rumen metabolism. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 14(6), 1176–1183. <https://doi.org/10.1017/S1751731119002969>

21. Maragos C. M. (2020). Development and characterisation of a monoclonal antibody to detect the mycotoxin roquefortine C. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 37(10), 1777–1790. <https://doi.org/10.1080/19440049.2020.1781937>

22. Mehdi, Y., & Dufrasne, I. (2016). Selenium in Cattle: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(4), 545. <https://doi.org/10.3390/molecules21040545>

23. Mróz, M., Gajęcka, M., Przybyłowicz, K. E., Sawicki, T., Lisieska-Żołnierczyk, S., Zielonka, Ł., & Gajęcki, M. T. (2022). The Effect of Low Doses of Zearalenone (ZEN) on the Bone Marrow Microenvironment and Haematological Parameters of Blood Plasma in Pre-Pubertal Gilts. *Toxins*, 14(2), 105. <https://doi.org/10.3390/toxins14020105>

24. Nowicki, A., Barański, W., Baryczka, A., & Janowski, T. (2017). OvSynch Protocol and its Modifications in the Reproduction Management of Dairy Cattle Herds – an Update. *Journal of veterinary research*, 61(3), 329–336. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2017-0043>

25. Penagos-Tabares, F., Khiaosa-Ard, R., Schmidt, M., Bartl, E. M., Kehrer, J., Nagl, V., Faas, J., Sulyok, M., Krska, R., & Zebeli, Q. (2022). Cocktails of Mycotoxins, Phytoestrogens, and Other Secondary Metabolites in Diets of Dairy Cows in Austria: Inferences from Diet Composition and Geo-Climatic Factors. *Toxins*, 14(7), 493. <https://doi.org/10.3390/toxins14070493>
26. Penagos-Tabares, F., Khiaosa-Ard, R., Schmidt, M., Bartl, E. M., Kehrer, J., Nagl, V., Faas, J., Sulyok, M., Krska, R., & Zebeli, Q. (2022). Cocktails of Mycotoxins, Phytoestrogens, and Other Secondary Metabolites in Diets of Dairy Cows in Austria: Inferences from Diet Composition and Geo-Climatic Factors. *Toxins*, 14(7), 493. <https://doi.org/10.3390/toxins14070493>
27. Rieger, A., Meylan, M., Hauser, C., & Knubben-Schweizer, G. (2021). Eine Meta-Analyse zur Schätzung der wirtschaftlichen Einbußen durch Milch- und Reproduktionsverluste infolge boviner Paratuberkulose in der Schweiz [Meta-analysis to estimate the economic losses caused by reduced milk yield and reproductive performance associated with bovine paratuberculosis in Switzerland]. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 164(11), 737–751. <https://doi.org/10.17236/sat00324>
28. Ropejko K, Twarużek M. Zearalenone and Its Metabolites-General Overview, Occurrence, and Toxicity. *Toxins (Basel)*. 2021 Jan 6;13(1):35. <https://doi.org/10.3390/toxins13010035> PMID: 33418872; PMCID: PMC7825134.
29. Shtina, I. E., Valina, S. L., Yambulatov, A. M., & Ustinova, O. Y. (2019). Voprosy pitaniia, 88(1), 62–70. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10007>
30. Thapa, A., Horgan, K. A., White, B., & Walls, D. (2021). Deoxynivalenol and Zearalenone-Synergistic or Antagonistic Agri-Food Chain Co-Contaminants?. *Toxins*, 13(8), 561. <https://doi.org/10.3390/toxins13080561>
31. Upadhaya, S. D., Sung, H. G., Lee, C. H., Lee, S. Y., Kim, S. W., Cho, K. J., & Ha, J. K. (2009). Comparative study on the aflatoxin B1 degradation ability of rumen fluid from Holstein steers and Korean native goats. *Journal of veterinary science*, 10(1), 29–34. <https://doi.org/10.4142/jvs.2009.10.1.29>
32. Visser, E. A., Moons, S. J., Timmermans, S. B. P. E., de Jong, H., Boltje, T. J., & Büll, C. (2021). Sialic acid O-acetylation: From biosynthesis to roles in health and disease. *The Journal of biological chemistry*, 297(2), 100906. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100906>

Chekan O. M., PhD, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Results of reproduction when using acidulators for mycotoxicosis

Reproduction of cows is one of the most important indicators of the functioning of a livestock enterprise. When feeding feed containing a large amount of mycotoxins, in particular zearalenone and deoxynivalenol, the ability of cows to reproduce decreases due to the processes of degeneration, apoptosis and organization in the organs of the reproductive system and necrotic processes in the liver and kidneys. The aim of the research was to establish the effect of acidifiers based on organic acids on the correction of reproduction indicators in cows and to compare them with those in sick animals. Data were obtained on the imbalance of calcium indicators, in particular, its decrease to 1.75 ± 0.64 mmol/l, phosphorus to 1.03 ± 0.27 mmol/l, and magnesium increase to 1.12 ± 0.19 mmol/l. Toxic conditions were established based on an increase in the level of AST to 154.26 ± 5.57 and ALT to 58.88. An increase in estradiol up to 12.85 ± 0.62 ng/ml was established after feeding feeds containing zearalenone. At the same time, after the use of acidifiers based on organic acids, estradiol decreased to 6.73 ± 0.53 ng/ml and approached the reference values – 5.49 ± 0.29 ng/ml. The dynamics of progesterone and luteinizing hormones, which tended to increase, were studied, while the level of these hormones remained low in sick animals. The use of acidifiers contributed to the restoration of reproductive capacity in cows and ensured the fertility of cows after the 1st calving up to 80.39%, 81.82% – cows 3-5 years old and 69.39% – cows older than 5 years. A reduction in the length of the postpartum period to 34.8 ± 1.33 days, the length of the service period to 57.37 ± 2.84 days, and the insemination index to 2.8 was established in cows treated with an acidifier. The positive effect of using an acidifier before using synchronization schemes was studied. 56.67% of pregnant cows were obtained after the 1st calving, 46.88% – 3-5 calvings, 41.38% – cows of the older age group when using the 7-day stimulation scheme. Similarly, 56.0% – cows of the 1st calving, 40.74% – cows of 3-5 calving and 40.0% – cows of the older age group when using synchronization according to the presynch scheme. The use of acidifiers contributed to the increase of reproductive performance in cows.

Key words: cows, breeders, reproduction indicators, zearalenone, stimulation schemes, reproduction.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО ПРОТИМАСТИТНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПРЕНІЗОЛОНУ ТА ЦЕФКВИНОМУ СУЛЬФАТУ

Березовський Андрій Володимирович

доктор ветеринарних наук, професор
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0002-5825-9504
bav13@meta.ua

Довбня Артем Олександрович

аспірант
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна
ORCID: 0000-0003-1010-8448
dovbnya1996@ukr.net

Мастит корів є однією з головних проблем молочного скотарства. Захворювання корів на мастит спричиняють великі фінансові збитки для молочних господарств. Мастити спричиняють зниження продуктивності тварин та зниження якості молока. Молоко отримане від хворих тварин не може бути направлено у вільну реалізацію, завдяки чому господарства недоотримують продукцію. Для лікування корів хворих на мастит найчастіше використовують антибіотики. В результаті неправильного їх застосування, без врахування чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, виникає явище антибіотикорезистентності, яке викликає занепокоєння науковців у всьому світі. Важливим елементом стратегії боротьби з маститами корів є розробка новітніх лікарських засобів, до яких ще не виробилась антибіотикорезистентність у мікроорганізмів, що викликають мастит корів.

Наше дослідження направлене на розробку та впровадження у виробництво нового протимаститного препарату на основі преднізолону та цефквиному сульфату, а саме дослідження гострої та хронічної токсичності. Проведення досліджень здійснювалось на базі кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва факультету ветеринарної медицини в лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського національного аграрного університету.

Для розробки цього засобу використовували основу цефквином сульфат та преднізолон. Цефквином належить до групи антибіотиків IV покоління цефалоспоринів. Цефквином володіє бактерицидною дією проти Г-позитивних та Г-негативних, аеробних, анаеробних, факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Для другої складової препарату використали преднізолон, який належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів, він має протизапальні, протиалергічні, протиекседативні, протинабрякові, десенсибілізуючі та антитоксичні властивості.

Для встановлення параметрів токсичності використовували методи Г. Кербера (1931), а також Г. Першина (1950). Аналіз даних показує, що токсичний вплив препарату Сульфациф на дослідних щурів починається в дозі від 1200 мг/кг. В результаті розрахунку за методом Кербера та Першина гостра токсичність препарату Сульфациф при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 1610 мг на кг ваги. Результати обох досліджень виявилися ідентичними, що свідчить про їх достовірність. Встановлено що протимаститний препарат Сульфациф на основі преднізолону та цефквиному сульфату згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Ключові слова: гостра токсичність, хронічна токсичність, мастит, фармакологічні властивості, лікування, Сульфациф.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.17>

Вступ. Промислове виробництво молока відіграє важливу роль в забезпеченні населення молоком та молокопродуктами, що мають важливу роль в харчуванні людини, в тому числі і дієтичному (Król et al. 2013).

Одна з головних проблем молочнотоварного виробництва – це мастити корів (Dovbnya et al., 2019). Мастит завдає значних економічних збитків молочній промисловості в усьому світі. Цей економічний тягар зумовлений додатковими витратами на профілактику та лікування корів від маститу, а також втратами через різні фактори, включаючи зниження виробництва молока, вибракування молока (Halasa et al., 2007).

Мастит є одним із розладів здоров'я, поширених у молочних стадах, що впливає на виробництво, здоров'я тварин, добробут та економіку галузі в усьому світі (Ali

et al., 2021). Висока захворюваність на мастит безпосередньо пов'язана зі збільшенням продуктивності та збільшенням виробництва молока, і за оцінками, ця хвороба щороку вражає від 15 до 20 % поголів'я молочних корів (Neculai-Valeanu et al., 2021). Будучи відомим як багатофакторне захворювання, захворюваність на мастит залежить від збудників, механізмів захисту вимені та наявності факторів зовнішнього середовища (Bradley, 2002). Це визначається як запалення молочної залози, спричинене багатьма різними штамами бактерій. Літературні дані показують, що понад 140 мікроорганізмів пов'язані з етіологією маститу, вказуючи на те, що найпоширеніші бактерії, пов'язані з маститом, включають *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* та *Streptococcus uberis*, що робить під-

хід до лікування комплексним (Prusa, 2020; Vakkamaki et al. 2017).

Мастит великої рогатої худоби може перебігати в клінічній або субклінічній формі залежно від наявності або відсутності спостережуваних проявів клінічних ознак (Lopes et al., 2020). Клінічний мастит характеризується раптовим початком, наявністю одного або кількох симптомів, таких як набряк вимені та ненормальне молоко, а також системних ознак, таких як млявість, анорексія та підвищення температури тіла (Pedersen et al., 2021). Субклінічний мастит є найбільш поширеною формою і характеризується збільшенням кількості соматичних клітин у молоці та відсутністю видимих клінічних ознак (Tezera et al., 2021).

На виникнення та розвиток маститів впливають багато чинників. Серед них необхідно виділити кратність, частота та якість доїння, а також молочне обладнання (Aliiev et al., 2022); параметри мікроклімату приміщень для утримання тварин (Shkromada et al., 2019); породна сприйнятливості (Palii et al., 2021); тощо.

На сьогоднішній день перед світом постає проблема антибіотикорезистентності (WHO, 2014; Ricci et al. 2017). Незважаючи на те, що протимікробні препарати корисні для лікування інфекцій, їх присутність у харчових продуктах тваринного походження у вигляді залишків може спричинити несприятливі наслідки для здоров'я населення, такі як резистентність до ліків (McDermott et al., 2002; Ungemach et al., 2006). Питанню вивчення антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що виділяються з молока присвячена робота колективу вчених Hadzevych et al. (2019).

Важливим елементом стратегії боротьби з маститами корів є розробка новітніх лікарських засобів, до яких ще не виробилась антибіотикорезистентність у мікроорганізмів, що викликають мастит корів (Tomanić et al, 2023; Berezovskyi, & Dovbnya, 2023; Berezovskyi et al., 2023).

Виходячи з вище вищевикладеного, на нашу думку, є актуальною та перспективною розробка вітчизняного препарату для лікування корів від маститів в післяродовий період.

Матеріали і методи досліджень. Проведення досліджень здійснювалось на базі кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва факультету ветеринарної медицини в лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського національного аграрного університету.

Для розробки протимаститного засобу, що буде застосовуватися в післяродовий період при лактації тварини Сульфацил, застосовували методики, що описані в посібнику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (Коцюмбас І.Я. та ін., 2006).

Для розробки цього засобу використовували основу цефквіном сульфат та преднізолон. Цефквіном належить до групи антибіотиків IV покоління цефалоспоринових. Цефквіном володіє бактерицидною дією проти Г-позитивних та Г-негативних, аеробних, анаеробних, факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Для другої складової препарату використали преднізолон, який належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів, він має протиза-

пальні, протиалергійні, протиекссудативні, протинабрякові, десенсибілізуючі та антитоксичні властивості.

Для вивчення токсичності препарату Сульфацил визначали його токсичний вплив на організм щурів при короткотривалій дії з визначенням інформації про показники смертельних доз і концентрацій. Застосовували одноразово введення препарату Сульфацил, визначали параметри токсичності й визначали симптоми гострого отруєння.

Для дослідів з визначення гострої токсичності використовували внутрішньошлункове введення розчинів Сульфацилу білим щурам, що мали вік 2 місяці. Перед цим в період 4 години щурів тримали на голодній дієті. Розчини Сульфацилу вводили з використанням шприца з канюлею безпосередньо в шлунок. Використовували розрахунок дози препарату по діючій речовині на 1 кг тіла.

Для тварин контрольної групи використовували 0,9 % розчин хлориду натрію у дозі 50 мм³ на 1 кг маси тіла. В подальшому здійснювали спостереження за двома групами білих щурів протягом чотирнадцяти днів. Спостерігали за загальним станом тварин дослідної та контрольної групи, відмічали наявність змін в поведінкових реакціях, вимірювали зміни живої ваги, контролювали фізіологічні процеси: стан сечовиділення, акт дефекації, зміну інтенсивності споживання корму й води. Відмічали зміни в стані шерстного покриву та слизових оболонок, зміну в ритму й частоті дихання, відмічали за наявності час загибелі щурів, покращення або погіршення загального стану організму.

Для встановлення параметрів токсичності використовували методи Г. Кербера (1931), а також Г. Першина (1950).

При розрахунку методом Г. Першина (1950) використовували формулу (1):

$$DL_{50} = \frac{\sum [(a + b) \times (m - n)]}{200}$$

де:

a і b – величини суміжних доз;

m і n – відповідні цим дозам частоти смертельних наслідків у відсотках.

Метод Г. Кербера (1931) для визначення показника гострої токсичності препарату Сульфацилу застосовували за формулою (2):

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(z \times d)}{m}$$

де:

DL₁₀₀ – доза речовини, яка вивчається й викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин;

d – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

z – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або в котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз;

m – число тварин у кожній групі.

Утримання дослідних тварин та всі маніпуляції проводили згідно до положень «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012).

Результати. Для визначення орієнтовної токсичної дози препарату використали широкий діапазон для перорального задавання білим щурам. Для цього було сформовано 5 груп щурів по 3 голови в кожній з діапазоном доз від 500 до 4000 мг на 1 кг ваги (табл. 1).

При проведенні подальших досліджень враховували той факт, що тварини залишались живими при дозі 1000 мг/кг, проте доза препарату 2000 мг/кг спричиняла загибель 100 % дослідних тварин. Зважаючи на вище викладене проводили введення тваринам препарату Сульфацил з

інтервалом 100 мг/кг. Введення проводили починаючи з дози 1000 мг/кг групам по 5 щурів, враховуючи їх загибель. Дані щодо кількості загинувших та щурів, що вижили, в залежності від дозування препарату наведені в таблиці 2.

Аналіз даних, що наведені в таблиці, показує, що токсичний вплив препарату Сульфацил на дослідних щурів починається в дозі від 1200 мг/кг.

Спираючись на отримані дані по загибелі тварин від дози препарату провели розрахунок за методом Г. Першина (1939, 1950) (табл. 3).

Табл. 1

Результати дослідження гострої токсичності препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

Показник	№ групи досліджу				
	1	2	3	4	5
Дози препарату Сульфацил, мг/кг маси	500,0	1000,0	2000,0	3000,0	4000,0
Загинуло	0	0	3	3	3
Вижило	3	3	0	0	0

Табл. 2

Визначення гострої токсичності препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

Група щурів	Доза препарату, мг /кг	Загинуло щурів	Вижило щурів
1	1000	0	5
2	1100	0	5
3	1200	1	4
4	1300	1	4
5	1400	1	4
6	1500	2	3
7	1600	2	3
8	1700	3	2
9	1800	3	2
10	1900	4	1
11	2000	5	0

Табл. 3

Визначення гострої токсичності препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні щурам за Г. Першином

Дози засобу, мг/кг маси	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Результати, що спостерігалися, загинуло /вижило тварин	0/5	0/5	1/4	1/4	1/4	2/3	2/3	3/2	3/2	4/1	5/0
Відсоток тварин, які загинули	0	0	20	20	20	40	40	60	60	80	100
a + b	1000	2100	2300	2500	2700	2900	3100	3300	3500	3700	3900
m - n	0	0	20	0	0	20	0	20	0	20	20
(a + b) • (m - n)	0	0	46000	0	0	58000	0	66000	0	74000	78000

$$DL_{50} = \frac{\sum [(a+b) \times (m-n)]}{200} = \frac{0 + 0 + 46000 + 0 + 0 + 58000 + 0 + 66000 + 0 + 74000 + 78000}{200} = \frac{322000}{200} = 1610$$

Таким чином, в результаті розрахунку за методом Г. Першина гостра токсичність препарату Сульфацил при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 1610 мг на кг ваги.

Для підтвердження отриманих даних провели розрахунок середньосмертельних доз препарату Сульфацил користувалися методом Г. Кербером (1931) (табл. 4).

**Визначення гострої токсичності препарату Сульфацеф
при внутрішньошлунковому введенні білим щурам за Г. Кербером**

Дози засобу, мг /кг	1000	1100	1200	1300	1400	1500	1600	1700	1800	1900	2000
Вжило тварин	5	5	4	4	4	3	3	2	2	1	0
Загибло тварин	0	0	1	1	1	2	2	3	3	4	5
Z	0	0	0,5	1,0	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,5
D	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
z d	0	0	50	100	100	150	200	250	300	350	450

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(z \times d)}{m} = 2000 - \frac{0 + 0 + 50 + 100 + 100 + 150 + 200 + 250 + 300 + 350 + 450}{5} = 1610$$

Для білих щурів середньосмертельна доза препарату Сульфацеф розрахована за методом Г. Кербера (1931) становить 1610 мг препарату на 1 кг маси тварини.

Проведення розтину щурів, які загинули від гострого отруєння препаратом Сульфацеф відмічали застійні явища в печінці, гіперемією та набряк слизової оболонки шлунку й кишечника, застійну гіперемію легень та серця, було також відмічено збільшення об'єму селезінки.

В подальшому нами було визначено субтоксичну дозу препарату Сульфацеф. Спостереження за лабораторними тваринами дозволили встановити, що після введення препарату Сульфацеф після 2-х годин в шлунок відмічали ознаки пригнічення дихальної діяльності і центральної нервової системи. Більшість лабораторних

тварин впродовж першої доби гинула. Спостереження за живими тваринами, які залишилися після задавання препарату Сульфацеф, відзначено пригнічення рухової активності протягом наступних 1-3 діб. Також, відмічали у лабораторних тварин зниження рухової активності, зменшення частоти дихання, зменшення реакції на дотик і больові подразнення реактивності та агресивності (табл. 5).

Після загибелі дослідних білих щурів при розтині були встановлені наступні зміни: печінка мала гладеньку й блискучу поверхню, черевна порожнина має гладенькі, блискучі, дещо зволожені стінки; парієтальна та вісцеральна плевра має гіперемійований вигляд; спайок та випотів на ній не виявлено; легенева тканина рожевого кольору, кровонаповнена, потовщення відсутні, еластичної консистенції; зміни в навколосерцевій сумці й серці не відмічалися. Крім цього відмічали розширення венозних синусів та коронарних судин, їх гіперемію; також відмічали розширення піальних судин головного мозку, що відповідає гіпоксичному стану.

При проведенні подальших спостережень протягом 14 діб відмічали загальний тремор м'язів, пригнічення, скупченість, що зникали вже через добу.

Вплив субтоксичної дози препарату Сульфацеф на показники дослідних щурів

Реакції в поведінці								
час спостереження, годин	показник							
	агресивність	Збудженість	реактивність	рухома активність				
6	-1	-2	-1	-2				
24	-1	-1	-1	-1				
72	0	0	0	0				
Нервово-м'язові реакції								
час спостереження, годин	Показник							
	реакція на больові подразнення	сила хватки	судоми при ході	Тремор				
6	-2	-1	-1	-1				
24	-1	0	0	0				
72	0	0	0	0				
Вегетативні реакції								
час спостереження, годин	Показник							
	кількість фекальних мас	ко-лір сечі	колір слизових оболонок	роз-мір зіниці	стан шерстяного покриву	частота дихання	частота сечовиділення	частота скорочення серця
6	0	0	0	0	0	-1	0	0
24	0	0	0	0	0	-1	0	0
72	+1	0	0	0	0	0	0	0

Примітки: 0 – ефект відсутній; «-» – гальмування ефекту

Таким чином, згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності препарат Сульфацил у концентрації 2,5 % при введенні в шлунок білим щурам відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Обговорення. Як клінічний, так і субклінічний мастит спричиняє втрату молока, оскільки його не можна допускати до реалізації, не враховуючи вартості лікування та інших витрат (Halasa et al., 2007; Kumar et al., 2010). Основними причинами клінічного маститу є патогенні мікроорганізми навколишнього середовища, зокрема коліформи. Серед 20 000 клінічних випадків маститу в Нідерландах 40 % були викликані *S. uberis* і *S. dysgalactiae*, 30 % *S. aureus* і 30 % *E. coli* (Steenveeld et al. 2011). В більшості випадків для лікування корів хворих на мастит використовуються антибактеріальні препарати, в тому числі й антибіотики (Suojala et al. 2013). Важливим фактором в лікуванні тварин і отримання доброякісної продукції є проблема антибіотикорезистентності (Biggs, A. 2017; El Hafez et al., 2013; Liang et al., 2014). Тому сучасні розробки дослідників направлені на розробку препаратів, використання яких може подо-

лати цю проблему (Berezovskyi & Dovbnia, 2023; Fratini et al. 2014). Нашу роботу було присвячено дослідженню властивостей нового протимаститного препарату Сульфацил на основі преднізолону та цефквиному сульфату.

В результаті досліджень встановлена гостра та хронічна токсичність протимаститного препарату, яка склала 1610 мг/кг ваги. Проведення розрахунку двома методами за Г. Першином та Г. Кербером, які дали однаковий результат, що свідчить про те, що отриманий результат достовірний. Встановлено, що протимаститний препарат Сульфацил на основі преднізолону та цефквиному сульфату належить до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

Висновки. Встановлено що протимаститний препарат Сульфацил на основі преднізолону та цефквиному сульфату згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 відноситься до третього класу небезпечності (помірно небезпечні сполуки).

В перспективі планується провести експериментальне застосування препарату Сульфацил на коровах з клінічною формою маститу та переконатися в його ефективності.

Бібліографічні посилання:

1. Ali, T., Raziq A., Wazir, I., Ullah, R., Shah, P., Ali, M.I., Han, B., Liu, G. (2021). Prevalence of mastitis pathogens and antimicrobial susceptibility of isolates from cattle and buffaloes in Northwest of Pakistan. *Front. Vet. Sci.* 8:1148. doi: 10.3389/fvets.2021.746755.
2. Aliiev, E., Paliy, A., Kis, V., Paliy, A., Petrov, R., Plyuta, L., Chekan, O., Musiienko, O., Ukhovskiy, V., & Korniienko, L. (2022). Establishing the influence of technical and technological parameters of milking equipment on the efficiency of machine milking. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 1(1 (115)), 44–55. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2022.251172>
3. Berezovskyi, A. V., & Dovbnia, A. O. (2023). Study of toxicity indicators of the new anti-masti drug based on iodine compounds. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine*, (3(58)), 9-15. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2022.3.2>
4. Berezovskyi, A., Dovbnia, A., Fotin, O., Kisil, D., & Morozov, B. (2023). Rationale for the prevention of mastitis in cows during the dry period and after calving. *Scientific Horizons*, 26(4), 43-53. <https://doi.org/10.48077/scihor4.2023.43>
5. Biggs, A. (2017). Update on dry cow therapy 1. antibiotic v non-antibiotic approaches. *In Practice*. 39:255–72.
6. Bradley, A.J. (2002). Bovine mastitis: An evolving disease. *Vet. J.* 164:116–128. doi: 10.1053/tvjl.2002.0724.
7. Doklinichni doslidzhennia veterynarykh likarskykh zasobiv: [Preclinical studies of veterinary medicinal products] / Ed. I.Y. Kotsyumbas. Lviv: Triada plus, 2006, 360 p. (in Ukrainian)
8. Dovbnia, A., Berezovskiy, A., & Fotina, H. (2019). Dynamics of cow mastitis disease in conditions of industrial milk production. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 21(96), 171-176. <https://doi.org/10.32718/nvvet9630>
9. El Hafez, S.M.A., Ismael, A.B., Mahmoud, M.B., Elaraby, A-KA. (2013). Development of new strategy for non-antibiotic therapy: bovine lactoferrin has a potent antimicrobial and immunomodulator effects. *Adv Infect Dis.*; 3:185–92. doi: 10.4236/aid.2013.33027.
10. Fratini, F., Casella, S., Leonardi, M., et al. (2014). Antibacterial activity of essential oils, their blends and mixtures of their main constituents against some strains supporting livestock mastitis. *Fitoterapia*. 96:1–7. doi: 10.1016/j.fitote.2014.04.003.
11. Hadzevych, O.V., Paliy, A.P., Kinash, O.V., Petrov, R.V., Paliy, A.P. (2019). Antibiotic resistance of microorganisms isolated from milk. *World of medicine and biology*, 3(69), 2245-250 <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-245-250>.
12. Halasa, T, Huijps, K, Østerås, O, Hogeveen, H. (2007). Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet Q* 29(1):18–31. <https://doi.org/10.1080/01652176.2007.9695224>
13. Król, J., Brodziak, A., Litwińczuk, Z., Litwińczuk, A. (2013). Effect of age and stage of lactation on whey protein content in milk of cows of different breeds. *Pol J Vet Sci.* 16:395–7. doi: 10.2478/pjvs-2013-0055.
14. Kumar, G.S.N., Apannavar, M.M., Surnagi, M.D., Kotresh, A.M.. (2010). Study on incidence and economics of clinical mastitis. *Karnataka J Agric Sci.* 23:407–408.
15. Liang, D., Li, F., Fu, Y., et al. (2014). Thymol inhibits LPS-stimulated inflammatory response via down-regulation of NF-κB and MAPK signaling pathways in mouse mammary epithelial cells. *Inflammation*. 37:214–22. doi: 10.1007/s10753-013-9732-x.
16. Lopes, T.S., Fontoura, P.S., Oliveira, A., Rizzo, F.A., Silveira, S., Streck, A.F. (2020). Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci.* 131:186–193. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.04.025.

17. McDermott, P.F., Zhao, S., Wagner, D.D., Simjee, S., Walker, R.D., White, D.G. (2002). The food safety perspective of antibiotic resistance. *Anim Biotechnol.* May;13(1):71–84.
18. Neculai-Valeanu, A.S., Arton, A.M., Mădescu, B.M., Rîmbu, C.M., Creangă, Ș. (2021). Nanomaterials and essential oils as candidates for developing novel treatment options for bovine mastitis. *Animals.* 11:1625. doi: 10.3390/ani11061625.
19. Pali, A.P., Osipenko, T.L., Chigiryov, V.A., Gurko, I.Y., Petrov, R.V., Berezovsky, A.V., Khitska, O.A., Furman, S.V., Lisohurska, D.V., Lisohurska, O.V. (2021). Influence of the fixed "father" factor on the protein content in milk and the yield of milk protein in cattle. *Ukrainian Journal of Ecology.* 11 (3), 353-359. https://doi.org/10.15421/2021_183
20. Pedersen R.R., Krömker V., Bjarnsholt T., Dahl-Pedersen K., Buhl R., Jørgensen E. (2021). Biofilm research in bovine mastitis. *Front. Vet. Sci.* 2021;8:656810. doi: 10.3389/fvets.2021.656810.
21. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia naukovomy ustanovamy doslidiv, eksperimentiv na tvarynakh. [On the approval of the Procedure for carrying out trials and experiments on animals by scientific institutions]. (2012). Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>. (in Ukrainian)
22. Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., et al. (2017). Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. *EFSA J.* 2017;15:e04665. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4665.
23. Shkromada, O., Pali, A., Pali, A., Skliar, O., Dudchenko, Yu., & Nedzheria, T. (2019). Pidvyshchennia yakosti moloka za rakhunok formuvannia mikroklimatu na tvarynnytskykh fermakh [Improving the quality of milk due to the formation of a microclimate on livestock farms]. *Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Seria: Veterynarna medytsyna,* 4 (47), 43-49. <https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2019.4.7> (in Ukrainian)
24. Steeneveld, W., van Werven, T., Barkema, H.W., Hogeveen, H.. (2011). Cow-specific treatment of clinical mastitis: an economic approach. *J Dairy Sci.* 94(1):174–188.
25. Suojala, L., Kaartinen, L., Pyörälä, S.. (2013). Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis - an evidence-based approach. *J Vet Pharmacol Ther.* 36(6):521–531.
26. Tezera, M. & Aman, Ali E. (2021). Prevalence and associated risk factors of Bovine mastitis in dairy cows in and around Assosa town, Benishangul-Gumuz Regional State, Western Ethiopia. *Vet. Med. Sci.* 7:1280–1286. doi: 10.1002/vms3.454.
27. Tomanić, D., Samardžija, M. & Kovačević, Z. (2023). Alternatives to Antimicrobial Treatment in Bovine Mastitis Therapy: A Review. *Antibiotics,* 12(4), 683. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12040683>
28. Ungemach, F.R., Müller-Bahrdt, D., Abraham, G. (2006). Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol.* Jun;296(Suppl 41):33–8.
29. Vakkamaki, J., Taponen, S., Heikkilä, A. M., & Pyörälä, S. (2017). Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Veterinaria Scan-dinavica.* 59 (1), 33. doi: 10.1186/s13028-017-0301-4.
30. WHO. World Health Organization: Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO, Geneva, Switzerland: (2014). Available online at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>

Berezovskiy A. V., Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Dovbnya A. O., postgraduate student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Determination of toxicity indicators of the new antimastitis drug based on prednisolon and cefquin sulfate

Cow mastitis is one of the main problems of dairy farming. Diseases of cows with mastitis cause large financial losses for dairy farms. Cows cause a decrease in the productivity of animals and a decrease in the quality of milk. Milk obtained from sick animals cannot be sent for free sale, due to which farms will not receive products. Antibiotics are most often used to treat cows with mastitis. As a result of their incorrect use, without taking into account the sensitivity of microorganisms to antibiotics, the phenomenon of antibiotic resistance arises, which worries scientists all over the world. An important element of the strategy for combating mastitis in cows is the development of new drugs to which the microorganisms that cause mastitis in cows have not yet developed antibiotic resistance.

Our research is aimed at the development and introduction into production of a new antimastitis drug based on prednisone and cefquin sulfate, namely the study of acute and chronic toxicity. Research was carried out on the basis of the Department of Veterinary Expertise, Microbiology, Zoohygiene and Safety and Quality of Livestock Products of the Faculty of Veterinary Medicine in the "Veterinary Pharmacy" laboratory of the Sumy National Agrarian University.

Cefquinum sulfate and prednisolone were used as a basis for the development of this tool. Cefquin belongs to the IV generation of cephalosporin antibiotics. Cefquin has a bactericidal effect against G-positive and G-negative, aerobic, anaerobic, facultatively anaerobic microorganisms. For the second component of the drug, prednisolone was used, which belongs to the group of synthetic glucocorticoids, it has anti-inflammatory, anti-allergic, anti-exudative, anti-edematous, desensitizing and anti-toxic properties.

The methods of H. Kerber (1931) and H. Pershin (1950) were used to establish toxicity parameters. Data analysis shows that the toxic effect of Sulfacef drug on experimental rats begins at a dose of 1200 mg/kg. As a result of the calculation according to the method of Kerber and Pershin, the acute toxicity of the drug Sulfacef when administered intragastrically to rats was 1610 mg per kg of weight. The results of both studies turned out to be identical, which indicates their reliability. It has been established that the anti-mastitis drug Sulfacef based on prednisone and cefquin sulfate, according to Sanitary and Hygienic Standards and SOU 85.2-37-736:2011, belongs to the third class of danger (moderately dangerous compounds).

Key words: acute toxicity, chronic toxicity, mastitis, pharmacological properties, treatment, Sulfacef.

РОЗРОБКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОТОКОЛУ ЗА ЛІКУВАННЯ ДРІБНИХ ДОМАШНІХ ТВАРИН, ХВОРИХ НА КИШКОВИЙ ІЄРСИНІОЗ

Зон Ілля Григорович

доктор філософії

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0001-9969-3465

zonillya@hotmail.com

Зон Григорій Анатолійович

кандидат ветеринарних наук, професор

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0001-8205-4149

zon_g@ukr.net

Івановська Людмила Борисівна

кандидат ветеринарних наук, доцент

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0001-7406-0696

lusj0951@gmail.com

Труба Ольга Олексіївна

Аспірант

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0001-5544-5902

olga.tryba93@gmail.com

Метою досліджень було на підставі вивчення клінічних особливостей прояву кишкового ієрсиніозу розробити науково-обґрунтований протокол лікування собак і котів за гострого перебігу кишкового ієрсиніозу та визначити його терапевтичну ефективність.

*В роботі представлені матеріали щодо огляду наукових джерел стосовно терапевтичних підходів за лікування тварин хворих на кишковий ієрсиніоз, який є підґрунтям для створення власного терапевтичного протоколу за лікування хворих собак і котів. Означені основні напрямки терапії та реабілітації в залежності від перебігу хвороби та можливих ускладнень хвороботворного процесу. Показана терапевтична ефективність, запропонованих на підставі вивчення патогенезу хвороби, сучасної чутливості збудника до антибіотиків, протоколу лікування та реабілітації собак і котів, уражених *Yersinia enterocolitica*. Так при застосуванні терапевтичного протоколу у хворих собак відзначали зменшення клінічних ознак, притаманних захворюванню у першій групі на 4,6 добу, а в другій групі на 5,3. Середня тривалість лікування, при цьому становила 12 днів (до припинення виділення збудника). А загальний відсоток одужання собак становив 85,7.*

Ефективність запропонованого протоколу лікування була перевірена на 32 тваринах, з підтвердженим діагнозом «кишковий ієрсиніоз». Тварини були умовно розподілені на дві групи дослідну та контрольну. Для лікування тварин першої групи користувались запропонованим протоколом, а тваринам з другої групи призначали лікування за загальноприйнятим емпіричним протоколом, який використовується за ШКТ інфекції.

Оцінку терапевтичної ефективності визначали за зникненням клінічних ознак, притаманних даній хворобі, та завдяки перевірці виділення збудника в навколишнє середовище.

Лікувальна схема за гострого перебігу кишкового ієрсиніозу котів показала не значно менший відсоток одужання (78%) ніж у собак. Проте повне зникнення клінічних ознак у котів в першій групі встановлювалось на 5 добу лікування, а в другій групі на 7 добу, що свідчить про повільнішу відповідь на терапію. Та все ж узагальнюючи отримані дані можна зробити висновок, що ефективність запропонованих терапевтичних схем є досить високою.

Впроваджені протоколи лікування здатні забезпечити зниження рівня елімінації збудника з організму хворих та недопустити інфікування господарів тварин.

Ключові слова: собаки, коти, *Y. enterocolitica*, кишковий ієрсиніоз, ієрсиніозна інфекція, епізоотологія, терапія, чутливість до антибіотиків

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.1.18>

Вступ. В Україні існує обмежена інформація про розповсюдження кишкового ієрсиніозу серед собак і котів. Однією з причин є те, що хвороба часто перебігає без виражених клінічних проявів, а

в разі діарейного її прояву визначається як шлунково-кишкова інфекція або вірусний ентерит. В практиці діагностичних лабораторій та клінік ветеринарної медицини відсутні серологічні діагностикуми, і

встановлення діагнозу відбувається переважно в разі бактеріологічної ізоляції збудника кишкового ієрсиніозу. Не визначення збудника і його біологічних властивостей в умовах використання активних протибактеріальних препаратів сприяє появі резистентних форм *Y. enterocolitica*. Кишковий ієрсиніоз є типовим сапронозом і в той же час зоонозом, що має як епізоотологічне, так і епідеміологічне значення. Також хвороба має всі ознаки емерджентності. Кількість хворих на кишковий ієрсиніоз людей в усьому світі зростає, не зважаючи на підвищення рівня побутової культури і санітарних умов. Проте остаточно не відома роль собак і котів, які потенційно можуть бути носіями збудника і передачі його до людини. Захворювання, а іноді і загибель тварин за кишкового ієрсиніозу, завдає економічної та моральної шкоди утримувачам тварин. Крім того ієрсинії контамінують ґрунт, водоймища, сільськогосподарські культури, створюючи природні та антропогенні осередки інфекції, з якими контактують мишовидні гризуни, птахи та інші тварини. Стійкість збудника до низьких температур дозволяє уражати теплокровних тварин протягом року.

Y. enterocolitica продукує термостабільний токсин, що має ентеротоксигенні властивості. Крім термостабільного ієрсинії продукують і термолабільний токсин, який відноситься до групи гемолізинів. Іншими факторами вірулентності ієрсинії є адгезивність і інвазивність, тобто здатність прилипати до клітини, проникнення і розмноження у ній. Завдяки цим властивостям розвивається комплекс порушень функцій організму тварин, зокрема катарально-геморагічні процеси на слизових оболонках кишечника, верхніх дихальних шляхів, матки; серозно-гнійне запалення кон'юнктиви, вуха, молочних залоз (Mylonakis M. E., Kalli, I., et al. 2016; Ross L., (2011)). В паренхіматозних органах вплив токсинів призводить до розвитку зернистої і жирової дистрофії, гіперпластичних (селезінка) процесів. Ураження мікроциркуляторного русла кровеносної системи в структурі матки сприяє виникненню абортів (Macy D. Plague. 2006).

Різні аспекти фізіології кишечника є важливими для обмеження розвитку патогенів, включаючи кисле середовище шлунка і активність травних ферментів або складових жовчі. Проте багато мікроорганізмів використовують фізіологічні властивості кишечника, як пускові механізми для розвитку. Подібно до цього такі зміни в оточуючому середовищі запускають різноманітні фактори за хімічними і фізичними властивостями у багатьох бактерій, що сприяє їх виживанню і колонізації кишечника (Mazzaferrò E., Powell L.L. 2013; Mona Z., Amr M Hilal Abdou 2023).

Етіологія захворювань, за яких відбувається ураження кишечника, часто пов'язана з порушенням імунної активності. При цьому за багатьох інфекцій важко диференціювати фізіологічні порушення, спричинені впливом патогенів, від порушень, викликаних імунною реакцією проти них. Кишечник вельми чутливий до пошкодження внаслідок імунних реакцій, і в багатьох випадках імунна відповідь є основною причиною патогенезу патологій кишечника ссавців. Класичними ознаками

імунних реакцій в кишечнику вважається посилена інфільтрація лейкоцитами власної пластинки слизової оболонки і зміни в її структурі, а саме атрофія ворсинок і гіперплазія ентероцитів в либеркюнових залозах (Ossiprandi M. 1997).

Відомо, що ентероцити, як багатофункціональні епітеліальні клітини, відіграють важливу роль в організації і функціонуванні імунної системи кишечника. Ці клітини формують фізичний бар'єр між організмом і просвітом кишечника та безпосередньо взаємодіють з мікрофлорою кишечника за допомогою виробки слизу і виділення протимікробних молекул (зокрема дефенсинів). У ссавців спеціалізовані ентероцити в крипах відрізняються цитоплазматичними гранулами (Petrenko Y.D. 2004; Sullivan L.A., Lenberg J.P. et al. 2018) Ці, так звані клітини Панета, виділяють лізоцим, фосфоліпазу А2, а також α - і β -дефензини, які мають протибактеріальну, протівірусну і протигрибкову активність. Проте, згідно наявних даних, дефензини екскретуються гетерофілами і макрофагами, а не епітеліальними клітинами (Bybee S.N., Scorza A.V., Lappin M.R. 2011).

Вивчення симптомокомплексу, що виникає у різних тварин при експериментальному і спонтанному ієрсиніозі, дозволило з'ясувати основні клінічні ознаки хвороби. Встановлено, що у тварин різних видів і вікових груп захворювання проявляється по різному. Особливо часто уражається молодняк, у якого інфекційний процес протікає більш гостро, нерідко у септичній формі (Ivanovskaia L.B., Zon M.H. 1999; Orekhova H.A. 2015).

У хворих на ієрсиніоз собак хвороба часто перебігає безсимптомно (Catanzaro A. et al. 2015; Fredriksson-Ahomaa, M., Hallanvuo, S., Korte, T. et al 2001; Macy D. Plague. 2006). Проте у собак, які позитивно реагували з ієрсиніозними антигенами в діагностичних титрах, клінічно реєструють пригніченість, спочатку гіпер-, а потім гіпотермію, порушення серцевого ритму, біль при пальпації черевної стінки, пронос з вмістом крові. В окремих випадках реєструють жовтяницю. При злоякісному перебігу хвороби у собак виникає блювання, поверхнєве дихання, кривавий пронос і ознаки шоку. Іноді спостерігають нервові симптоми, опухання суглобів (Macy D. Plague. 2006; Mazzaferrò E., Powell L.L. 2013). Зазвичай лікування тварин проводять симптоматично, іноді використовують терапевтичні схеми на кшталт ентеритів різного ґенезу. Протоколу лікування тварин за гострого перебігу кишкового ієрсиніозу у собак і котів не запроваджено.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукової програми науково-дослідної роботи Сумського національного аграрного університету «Удосконалення методів ранньої діагностики і лікувально-профілактичних заходів для запобігання емерджентних та економічно значущих хвороб тварин» (№ державної реєстрації 0118U100371).

Огляд літератури. Найбільшу небезпеку за кишкового ієрсиніозу становить зневоднення внаслідок втрати води та електролітів через запалення слизових оболонок кишечника, діарею або блю-

вання, розвиток ішемії кишечника, а також тимчасова малабсорбція, анорексія та олігодипсія. Це може призводити до тяжких електролітних порушень, що загострюють наявні та набуті внаслідок захворювання проблеми (серцева і ниркова недостатність, синдром малабсорбції тощо).

При розробці терапевтичного плану рекомендують також враховувати і виділення хворими патогенних ієрсиній у навколишнє середовище, що може становити загрозу як для власників собак, так і інших людей, що з ними контактують.

Виходячи з даних принципів, протокол терапевтичних заходів за кишкового ієрсиніозу повинен передбачати такі основні напрямки: 1-корекція водно-електролітного балансу організму; 2-симптоматичне лікування; 3-антибіотикотерапія; 4-елімінація збудника з організму тварини та недопущення контамінації навколишнього середовища; 5-відновлення функцій ШКТ; 6-реабілітація.

Корекція водно-електролітного балансу За рекомендацій Американської асоціації ветеринарних лікарень (ААНА) приводить наступні дані щодо визначення ступеню дегідратації тварин користуються наступною градацією:

- легкий ступінь: менше 5 % - не визначається (розправлення шкірної складки відбувається менше 0,5 сек, РСК менше 2 сек);

- середній ступінь: 5-6 % - помірне зниження тургору шкіри (розправлення шкірної складки менше 1 - 1,5сек, РСК менше 2 сек);

- середній ступінь: 6-10 % - помітне порушення тургору шкіри. Може розвиватися незначний енофтальм, сухість слизових оболонок (розправлення шкірної складки відбувається більше 1,5сек, РСК 2-4 сек);

- тяжкий ступінь 10-12 % супроводжується різким порушенням тургору шкіри, вираженими порушеннями мікроциркуляції крові, енофтальмом, сухістю слизових оболонок, тахікардією, гіпотермією кінцівок (останнє не обов'язково), ниткоподібним пульсом, можливий розвиток шоку (розправлення шкірної складки майже не відбувається, РСК менше /більше 4 сек);

- вкрай тяжкий ступінь: 12-15 % - шок, можлива смерть (розправлення шкірної складки не відбувається, РСК не визначається) (Mylonakis M. E., Kalli, I., & Rallis, 2016; Ross L., 2011; Takizawa T. et al 1999).

Розрахунок потрібної кількості розчинів для корекції дегідратації рекомендують обчислювати за наступними показниками:

- підтримуючий об'єм рідин становить 2мл/кг/год. для дорослих тварин та 3-4 мл/кг/год. для молодих;

- кількість рідини для заміщення дефіциту розраховується за формулою: вага тіла тварини x % дегідратації;

Отримані значення добової потреби рідин додаються та розподіляються на 24, щоб отримати кількість розчину на годину;

У разі вираженого дефіциту доцільним є введення 25-30% об'єму добового дефіциту у перші 3 години інфузії (Benyasoub J, et al., 2003; Ross L., 2011; Yalcin E., Keser G. 2017).

Для корекції зневоднення рекомендовано використовувати комплексні електролітні розчини, що мають склад, відповідний до міжклітинної речовини організму (найбільший відсоток втраченої організмом рідини) - розчин Хартмана, «Плазамліт», «Стерофундин» («Йоностерил»), розчин Рінгера лактатний (Davis H, Jensen T, Johnson A, et al., 1013; Mazzaferro E., Powell L.L., 2013). Розчин «Стерофундин» («Йоностерил») є пріоритетним, тому що цей лікарський засіб є ізотонічним розчином електролітів, у якому концентрації електролітів відповідають їх плазмовим концентраціям.

Метою введення розчину є відновлення і підтримання нормальних осмотичних умов у навколклітинному і внутрішньоклітинному просторі. Він застосовується для корекції втрат міжклітинної рідини (тобто втрати води та електролітів у пропорційній кількості).

Аніонний склад препарату являє собою збалансовану комбінацію хлоридів, ацетатів і малатів, що запобігає виникненню метаболічного ацидозу.

1000 мл розчину «Стерофундин» містить: натрію хлориду - 6,80 г, калію хлориду - 0,30 г, магнію хлориду гексагідрату - 0,20 г, кальцію хлориду дигідрату - 0,37 г, натрію ацетату три гідрату- 3,27 г, кислоти L-малонової - 0,67 г.

Концентрація електролітів в розчині становить: натрію - 145 ммоль/л; калію - 4 ммоль/л; магнію - 1 ммоль/л; кальцію - 2,5 ммоль/л; хлоридів - 127 ммоль/л; ацетатів - 24 ммоль/л; малатів - 5 ммоль/л;

Натрію хлорид розподіляється головним чином у зовнішньоклітинному просторі, у той час як калій, магній і кальцій – переважно внутрішньоклітинно. Нирки є основним шляхом виведення натрію, калію, магнію і хлориду, хоча незначна кількість електролітів втрачається через шкіру і травний тракт. Кальцій виводиться із сечею і шляхом внутрішньої кишкової секреції приблизно у рівних кількостях.

Під час інфузії ацетатів і малатів їхні плазмові рівні зростають аж до досягнення рівноважних рівнів. Після припинення інфузії концентрації аніонів швидко зменшуються. Виведення ацетатів і малатів із сечею збільшується під час інфузії, однак їх метаболізм у тканинах організму такий швидкий, що у сечі виявляються лише незначні фракції.

З метою швидкого відновлення об'єму циркулюючої крові та артеріального тиску (шок, колапс) рекомендовано застосування в формі болюсів 7,5% розчину натрію хлориду у дозі 1 мл/кг маси тіла, після чого слід негайно почати інфузію в об'ємі 30% добової потреби пацієнта протягом 3-х годин (Grimes M., Lidbury J., 2020).

Симптоматичне лікування. Наступною ланкою в лікуванні хворої тварини є застосування препаратів для припинення діареї та блювання та контроль болю для зменшення ризику розвитку ускладнень. Враховуючи бактеріальну природу захворювання, використання протидіарейних препаратів є недоцільним через підвищення всмоктування продуктів життєдіяльності бактерій (Grimes M., Lidbury J., 2020). За цих умов рекомендується застосування протиблювотних препаратів центральної дії та анальгетиків.

Призначення протиблювотних препаратів різного механізму дії за КЄ переслідує цілі зниження втрати рідини та електролітів, а також відновлення апетиту та можливості ентерального харчування. Основними препаратами, що мають такий ефект у практиці ветеринарної медицини є метоклопрамід, ондансетрон та маропітант (Серенія®).

Виходячи з патогенезу та патологоанатомічних проявів захворювання, застосування метоклопраміду за кишкового ієрсиніозу собак (КІС) протипоказано через його периферичну холінергічну активність, що призводить до прискорення перистальтики та спорожнення шлунку, що у випадку запалення може призвести до порушення цілісності кишечника та розвитку інвагінацій (Ross L., 2011).

Маропітант - антагоніст нейрокінінових рецепторів (NK1), який діє шляхом інгібування зв'язування субстанції Р, нейропептида тахікінінової групи. Субстанція Р виявляється в значних концентраціях у ядрах, що містяться у блювотному центрі і вважається основним нейромедіатором, який бере участь у блювоті. Інгібуючи зв'язування субстанції Р у блювотному центрі, маропітант забезпечує ефективність широкого спектру проти нервових (центральної) та гуморальних (периферичної) причин блювоти. Дослідження на моделях *in vivo* у собак показали, що маропітант має протиблювальну дію проти центральної і периферичної еметогенів, включаючи апоморфін і сироп блювотного кореня. Окрім вираженої протиблювальної дії, препарат надає помірну аналгезію кишечнику у молодняку завдяки інгібіції зв'язування субстанції Р (Mazzaferro E., Powell L.L., 2013; Mylonakis M. E., Kalli, I., & Rallis, 2016). Виробник та дослідники цього питання рекомендують застосування препарату у дозі 1 мг/кг підшкірно 1р/добу (Yalcin E., Keser G., 2017), проте власні дані свідчать про безпечність введення препарату внутрішньовенно на 0,9% натрії хлориді, та мінімальну ефективну дозу за внутрішньовенного введення 0,5 мг/кг 1р/добу, а також відсутність больового подразнення при даному способі введення препарату на відміну від рекомендованого.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Препарат попереджує або усуває нудоту і блювання, що спричиняються цитотоксичною хіміотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону до кінця не з'ясований. Можливо, препарат блокує виникнення блювотного рефлексу, проявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як периферичної, так і центральної нервової системи. Препарат не зменшує психомоторної активності пацієнта і не чинить седативного ефекту. Препарат має протипоказання до застосування у собак з гомозиготним геном MDR1, яке призводить до підвищеного проникнення препаратів через гемато-енцефалічний бар'єр.

Дозування ондансетрону 0,5 мг/кг маси тіла внутрішньовенно у вигляді ІПШ за 30 хв 1р/8 год у досліді не поступається маропітанту у вираженості

протиблювотного ефекту (Yalcin E., Keser G., 2017). Обидва препарати демонструють однакові терміни госпіталізації для пацієнтів з ентеритами, проте на відміну від маропітанту, протокол з застосуванням ондансетрону потребує додаткової аналгезії (Sullivan L.A., Lenberg J.P., Boscan P., et al. 2018).

Виходячи з наведених даних, найбільш доцільним за КІС є застосування маропітанту через тривалість та мультимодальність його дії, але висока вартість даного препарату може бути основною перешкодою для його призначення. Ондансетрон є високоефективною альтернативою для боротьби з блювотою у тварин з КІС, але потребує вищої кратності дозування, додаткових препаратів для аналгезії та протипоказаний собакам з гомозиготною мутацією гена MDR1 (Sullivan L.A., Lenberg J.P., Boscan P., et al. 2018).

Препарати для аналгезії. Аналгезія пацієнтів за КІС є важливою ланкою терапії. Зниження болю зменшує синтез медіаторів запалення, що полегшує протікання хвороби та зменшує імовірність ускладнень. Для аналгезії собак за ентеритів використовують місцеві та системні анальгетики.

Використання нестероїдних та стероїдних протизапальних засобів з метою знеболення пацієнтів з ентеритом протипоказане через можливість зниження перфузії кишечника та нирок (Auckland, N.Z. 2019).

Буторфанол – опіоїдний анальгетик, похідний фенантрени, агоніст-антагоніст m- та агоніст k-опіоїдних рецепторів. Окрім центральної анальгезуючої, має седативну дію, знижує збудливість кашльового центру, стимулює блювотний рефлекс, спричиняє звуження зіниць, впливає на гемодинаміку (підвищує системний артеріальний тиск, тиск у легеневій артерії, тиск у лівому шлуночку та судинний опір), тонус бронхів, секреторну та моторну активність травного тракту, тонус сфінктера сечового міхура. За інтенсивністю та тривалістю анальгетичної дії буторфанол близький до морфіну, але в меншій мірі пригнічує дихання, має менший наркотичний потенціал.

Напівсинтетична природа буторфанолу знижує його стимулюючу дію на блювотний центр, зберігаючи спазмолітичну та анеалгетичну дію на ШКТ, що робить його більш доцільним для застосування тваринам з ентеритом, ніж інші опіоїдні анальгетики (Mazzaferro E., Powell L.L., 2013). Також при застосуванні з маропітантом відмічається синергізм дії даних препаратів, але анальгетична дія маропітанту на ШКТ ще потребує більш детальних досліджень (Mazzaferro E., Powell L.L., 2013). Дозування препарату становить 0,1–0,2 мг/кг/6-8 год підшкірно або внутрішньовенно. Основною перешкодою щодо застосування даного препарату є його висока ціна.

Лідокаїн - місцевоанестезуючий засіб, чинить усі види місцевої анестезії: термінальну, інфільтраційну, провідникову; відносна токсичність залежить від концентрації; має мембраностабілізуючу активність, спричиняє блокаду натрієвих каналів збудливих мембран нейронів. Внаслідок механізму дії має анальгетичний та спазмолітичний ефект. При застосуванні внутрішньовенно у вигляді ІПШ лідокаїн

має виражену аналгетичну дію щодо різних типів болю в результаті травми, хірургічних втручань (Ortega M., 2011) та вісцерального абдомінального болю, що є наслідком ентериту (Catanzaro A. et al., 2015). Застосування лідокаїну в якості анальгетика здійснюється у вигляді повільної струминної інфузії розчину у дозі 2 мг/кг з подальшою підтримуючою дозою 20–50 µг/кг/хв (Masu D. Plague., 2006). Перешкодою для застосування лідокаїну для знеболення пацієнтів з КІС може бути важкість регулювання швидкості введення розчину без наявності автоматичних шприц-насосів та інфузоматів, та відносно помірний аналгезуючий ефект у порівнянні з опіоїдними аналгетиками. Також можливе одночасне застосування лідокаїну з опіатами або нейролептиками з метою зниження доз останніх.

Застосування антибіотиків за кишкового ієрсиніозу. Враховуючи етіологію збудника базовими терапевтичними заходами є використання антибактеріальних препаратів. Відомо, що кожна група антибіотиків має свої фармакологічні і інші особливості, які потрібно враховувати при їх призначенні і застосуванні, а саме: біодоступність (важливо при використанні з кормом і водою) і шлях введення препарату в організм (залежить від його форми випуску); розчинність (водорозчинність та ліпідорозчинність треба враховувати при ін'єкційному застосуванні); всмоктуваність препарату у шлунково-кишковому тракті; шляхи введення (внутрішньо, внутрішньом'язево, підшкірно та ін.); здатність потрапляти в клітини та тканини; спектр дії; вплив на бактерію (Leonchuk Ya.V., 2007). Іноді ефект досягається завдяки комбінованої антибіотикотерапії з використанням антибіотиків широкого спектру дії. Це відбувається в разі змішаних інфекцій, для цілеспрямованого посилення антибактеріального ефекту та за недостатньої чутливості збудника до антибіотиків вузького спектру дії та ін. Потрібно також враховувати: шляхи і час виведення антибіотика з організму, який здійснюється переважно двома шляхами – гепато-ентеральним та через нирки й побічну дію препаратів (гепатотоксичну, нефротоксичну, цитотоксичну, розвиток алергічних реакцій тощо) (Will K., Nolte I., Zentek J., 2005). За даними Ушкалова А.В. (Ushkalov A.V., 2013), досліджені штами *Y. enterocolitica*, виділені в Україні, були високочутливими до переважної більшості цефалоспоринов, фторхінолонів, налідиксової кислоти, імепенему, меропінему; чутливими до антибіотиків з груп аміноглікозидів, нітрофуранів. В той же час деякі штами виявлялися не чутливими як до частини вказаних, так і багатьох інших антибіотиків, що свідчить про набуття збудниками кишкового ієрсиніозу полірезистентності. Схожі данні знаходимо і у інших дослідників (Ross L., 2011; Schaake J, Kronshage M, et al. 2013).

Згідно літературних джерел кишковий ієрсиніоз здебільшого є патологією за якої переважає ураження шлунково-кишкового тракту завдяки адгезивним та інвазивним властивостям ієрсинії і часто потребує лікування тварини з використанням антибіотиків, особливо у випадку захворювання молодих та ослаблених тварин або за асоційованого перебігу даного захворювання з іншими

бактеріозами (Sullivan L.A., Lenberg J.P., Boscan P., Hackett T.B., Twedt D.C., 2018).

Дослідження щодо запалення кишечника собак різної етіології свідчать про те, що застосування антибіотиків за гострої діареї здебільшого не показане, але потрібне за наявності ризику розвитку септичного стану, молодим тваринам та при загрозі вторинних ускладнень (Neagant, S.D., 2008).

За даними дослідників мікроорганізми *Y. enterocolitica* виробляють обидва види бета-лактамази мають високу резистентність до бета-лактамів (пеніциліни, цефалоспорини) та найменшу частоту резистентності до препаратів групи фторхінолонів (ципрофлоксацин, енрофлоксацин), тетрациклінів (доксциклін), що успішно використовуються для лікування захворювань, спричинених іншими ієрсиніями (Hoogkamp-Korstanje J.A. 1987; Ossiprandi M., Cattabiani, F., Freschi, E., & Bottarelli, E. 1997).

Швидкість розвитку та інтенсивність клінічних ознак за КІС здебільшого потребують призначення антибіотиків широкого спектру дії емпірично, до встановлення діагнозу лабораторно та визначення чутливості. Найбільш поширеною групою антибіотиків, що використовуються у ветеринарній гастроентерологічній практиці є комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти. Дані дослідників щодо резистентності *Y. enterocolitica* до комбінації амоксициліну та клавуланової кислоти значно варіюють - від 0-8 % (Capilla S, Goñi P., Rubio M.C., et al., 2003) до 82,8% (Fredriksson-Ahomaa, M., Hallanvuo, S., Korte, T. et al., 2001), що впливає на призначення даного антибіотику.

Y. enterocolitica чутлива до найпоширеніших фторхінолонів, що використовуються у ветеринарній медицині – енрофлоксацину, ципрофлоксацину та марбофлоксацину (Capilla S, Ruiz J, Goñi P, et al., 2004; Catanzaro A. et al., 2015). Є повідомлення про коливання добової концентрації ципрофлоксацину у тварин, що може бути причиною недостатньої терапевтичної відповіді на лікування, проте до цього препарату визначена найменша кількість резистентних штамів (Cully J.F., 2010). Дехто вважає, що використання фторхінолонів за захворювань ШКТ у собак є небажаним (Davis H, Jensen T, Johnson A, et al., 2013). Крім того фторхінолони не можна використовувати молодим собакам через ризик розвитку артропатії (Stamm, I., Hailer, M., Depner, B., Kopp, P.A. & Rau, J., 2013).

Існуючі дослідження свідчать про те, що чутливість *Y. enterocolitica* до доксицикліну становить майже 82 % (Ushkalov A.V., 2013; Cully J.F., 2010; Fredriksson-Ahomaa M., Cernela N., Hächler H., Stephan R., 2012) і є підставою для його призначення при кишковому ієрсиніозі. Потрібно також враховувати: шляхи і час виведення антибіотика з організму тощо) (Rouffaer LO, Strubbe D, Teyssier A, et al. 2017).

Відновлення функцій ШКТ. Терапія заміщення при розладах ШКТ має на меті використання культур пробіотичних мікроорганізмів родини *Enterococcaceae*, особливо *Enterococcus faecium* для відновлення нормальної мікрофлори та заміщення популяцій патогенних мікроорганізмів та

використання рідких розчинів для ентерального харчування (Royal Canin Gastrointestinal Liquid).

Існують дані щодо властивості пробіотичних препаратів на основі *E. faecium* демонстрували здатність до зниження частоти випадків діареї та ступеню подразнення кишечника (Grimes M., Lidbury J., 2020), а також виражені імунотимотонні властивості за деяких захворювань (Auckland, N.Z., 2019), що може мати сприятливий вплив на перебіг кишкового ієрсиніозу у собак. Також даний ефект може дозволити скоріше почати годування тварин, що позитивно відображається на виживанні хворих (Yalcin E., Keser G., 2017).

На ринку України існують два пробіотичні ветеринарні препарати на основі *E. faecium* – «Fortiflora» та «Florentero». Режим дозування даних препаратів – 1 пакетик (таблетка)/добу з водою/їжею незалежно від ваги тварини.

Мета досліджень. На підставі вивчення клінічних особливостей прояву кишкового ієрсиніозу розробити науково-обґрунтований протокол лікування собак і котів за гострого перебігу кишкового ієрсиніозу та визначити його терапевтичну ефективність.

Матеріали та методи досліджень. Вивчення світового досвіду і напрацювань в сфері лікування шлунково-кишкових хвороб інфекційної етіології проводили шляхом критичної оцінки літературних джерел. При лікуванні хворих на кишковий ієрсиніоз собак і котів застосовували схеми терапії з використанням препаратів різних груп.

Етіотропна терапія передбачала використання антибіотикотерапії (антибіотики, які мали виражені бактерицидні властивості по відношенню до збудників кишкового ієрсиніозу, ізольованих від собак).

Патогенетична терапія містила дезінтоксикаційні препарати (пресорб, атоксіл).

Симптоматична терапія містила застосування антигістамінних (апоквель, мелоксівет, дермалайф), сечогінних (фуросемід, ur card), обволікаючих (долвіт стопер, відвар звіробою, насіння льону), протиблювальних (серенія, церукал, метоклопрамід), серцевих (кофеїн, сульфокромфокаїн, ветмедін) засобів.

Регідратаційна терапія містила застосування розчинів 5% глюкози, 0,9 % натрію хлориду, розчин Рінгера, стерофундін, дуфалайт;

Замісна терапія була представлена вітамінінотерапією.

Ефективність лікувальних схем оцінювали за такими показниками:

- загальний водно-електролітний баланс (шляхом аналізу статистично значимих змін показників в загальному та біохімічному аналізі);

- припинення діареї;

- період відновлення апетиту та повернення маси тіла;

- час припинення виділення збудника з фекаліями в зовнішнє середовище.

Для оцінки тяжкості стану проводили аналіз первинних та добових показників температури тіла, загального клінічного стану, рівня біохімічних та клінічних показників крові.

Контрольними точками стабілізації стану організму тварин було: поява апетиту; припинення діареї; припинення виділення збудників захворювання з сечею/фекаліями (контроль методом ПЛР, шляхом контрольного висіву на поживне середовище).

Результати досліджень. Для проведення досліджень щодо собак у клініці дрібних тварин «Ветсервіс» м. Суми були відібрані 14 тварин, що мали лабораторно підтверджений діагноз «кишковий ієрсиніоз», після чого було сформовано дві умовні групи по 7 голів в кожній. Перша група: три німецькі вівчарки – Нора, Альма, Вольф (віком 11 місяців, 1 рік, 5 місяців відповідно), один кокер - спаніель Лакі 3-х років, один стаффордський тер'єр Гром 5-ти років, два метиси Буч (2-х років та 5 місяців) та Тор - 1 рік 1 міс. Друга група: дві німецькі вівчарки: Рей - 6 років, Фукс - 2 роки, один французький бульдог Черчиль (3х років, один йоркширський тер'єр Боня (9 міс віку), три метиси: Дюк (2 роки 7 місяців), Саміра (1 рік 6 місяців) та Веста (4 роки 3 місяці).

Тварини першої (дослідної) групи отримували лікування за запропонованим протоколом, другої – за загальноприйнятим емпіричним протоколом, що застосовується за шлунково-кишкових інфекцій (Таблиці 1, 2).

За період наших досліджень серед умовно дослідних груп відбулася загибель трьох тварин. В дослідній групі загинула одна тварина (17%), в другій групі загинуло три тварини – 42,86 %. Інші тварини вижили. В першій групі одужало шість тварин (85,71%), в другій групі – чотири тварини (57,14%).

Як показали наші дослідження, при застосуванні терапевтичних заходів за схемою спостерігали менш виражені клінічні ознаки захворювання на 3-4 добу лікування. Середня тривалість лікування до припинення виділення тваринами збудника становила 12 днів (таблиця 3).

Таким чином зменшення клінічних ознак, притаманних даному захворюванню ми виявили у першій групі в середньому на 4,6 добу, а в другій групі на 5,3 добу.

За даними таблиці клінічні ознаки хвороби зникли швидше у собак контрольної групи. Мелена у контрольної групи собак зникла в середньому на 3,5 добу, а у дослідної на 5 добу. Пронос не реєстрували у собак контрольної групи в середньому на 2,5 добу, а у контрольної на 3,5 добу. Блювання зникало у собак дослідної групи в середньому на 4,5 добу, а у контрольної на 2 добу. За 3 доби зникли ознаки втрати апетиту у контрольної групи, у дослідної в середньому до 3 доби.

Виділення збудника у тварин контрольної групи припинилося в середньому на 12,8 добу, а в контрольній спостерігалось лише у однієї тварини на 14-ту добу.

В ході проведення дослідження у клініці дрібних тварин міста Борзни були відібрані 12 тварин, в яких попередньо лабораторно був встановлений діагноз «кишковий ієрсиніоз» в результаті чого були сформовані дві умовно дослідні групи по шість тварин в кожній. В першу групу входили: чотири тварини (кішки Буся, Рижуля, Зося і коти Вася, Арчі (віком 2-3 роки) та Мишко чотирьох років, які були підібрані на вулиці та знаходились на перетримці.

Терапевтичний протокол дослідної групи собак за моноперебігу кишкового ієрсиніозу

Вид терапії	Препарат/дієта	Доза на кг маси /голову	Кратність дозування/ метод введення	Термін лікування, днів
Патогенетична	«Стерофундин» «Ионостерил»	20-30 мл/кг /год. (в залежності від ступеню дегідратації)	1-2 р/добу, в/венно, краплинно	2
	Пантопразол	1 мг/кг 1р/24 год.	в/венно, краплинно ІПШ у 0,9% розчині NaCl протягом 30 хв	1 р/добу до зникнення блювання
	Фортіфлора/ Флорентеро (спори <i>Enterococcus faecium</i> від собак)	1 пакет/добу з водою або їжею	1 раз на день змішуючи з їжею/ водою	10
Етіотропна	Юнідокс солютаб» таблетки 100 мг для приготування суспензії	10 мг/кг 1р/ добу	перорально з водою за 15 хв. до прийому корму	14 - 28
Симптоматична	Матопітант (Серенія®)	1 мг/кг 1р /24 год	п/ш або в/в , струминно у 0,9% р-ні NaCl	1р/добу не більше 5 днів
	Ціанкобаламін 500 мкг/мл	2000 мкг /голову	1 р/3 доби	3 рази
	Іпакітін	5 г на 5 кг	2-3 р/добу	3-7 днів за потреби
Дієто терапія	«Роял Канін ГІ Ліквід» (дієта рідка)	за добовою нормою (залежно від маси тварини)	5-6 р/добу	3-5

Табл. 2

Терапевтичний протокол контрольної групи собак за моноперебігу кишкового ієрсиніозу

Вид терапії	Препарат/ дієта	Доза на 1 кг маси тіла/ голову	Кратність дозування/ метод введення	Термін лікування, днів
Регідраційна	Р-н Рінгера лактат	20-30 мл/кг/год. (в залежності від ступеню дегідратації)	1-2 р/добу, в/венно, крапельно	2
Етіотропна	Спнулокс суспензія (амоксицилін+клавуланова кислота)	8,75 мг/кг	пішкірно 1р/день	10 днів
Симптоматична	Омепразол	1 мг/кг 1р/24 год.	в/венно, крапельно ІПШ у 0,9% р-н NaCl за 30 хв	1 р/добу до зникнення блювання
	Матопітант (Серенія®)	1 мг/кг 1р/24 год	п/ш або в/в струминно у 0,9% р-н NaCl	1р/добу не більше 5 днів
	Ціанкобаламін (500 мкг/мл)	2000 мкг/голову	1 р/3 доби	3 рази
	Іпакітін	5 г на 5 кг	2-3 р/добу	3-7 днів за потреби

В другу групу входили: кіт Дим (вік 1 рік) та кішки Діва та Ума віком 6 років та 11 місяців відповідно, тварини утримувалися в умовах приватного будинку з вільним доступом на подвір'я, а також ще дві кішки Мура та Білка віком три та два роки, кіт Пуф - чотирьох років, що утримувалися в квартирах господарів без доступу до вільного вигулу. Всі тварини не мали щеплень проти інфекційних хвороб.

Діагноз «спонтанний кишковий ієрсиніоз» встановлювали шляхом збору та аналізу анамнестичних даних, а також за результатами лабораторної діагностики. Для кожної групи тварин був розроблен та застосовано окремий протокол лікування, які представлені в таблицях 4 та 5.

За даними таблиці 6 можна відслідкувати швидкість зникнення основних клінічних ознак у тварин контрольної групи.

Дотримання протоколів терапевтичних заходів за обох схем отримували позитивний результат

вже на 4-5 добу від початку лікування, а протягом 14 днів дозволило в усіх випадках подолати інфекційний процес і поступово відновити фізіологічні функції тварин без значних ускладнень. Проте зменшення клінічних ознак в першій групі спостерігалось швидше на 1-2 доби, а ніж в другій.

Обговорення. При лікуванні хворих на ієрсиніоз собак дослідники застосовували схеми терапії з використанням препаратів різних груп (Cully J.F., 2010; Catanzaro A. et al. , 2015; Capilla S, Goñi P., Rubio M.C., et al. , 2003).

Етіотропна терапія в першу чергу передбачає використання антибіотиків. За даними дослідників (Byun J.W. et al., 2011;) ізоляти ієрсинії не чутливі до бензілпеніциліну, амоксициліну, метицикліну, оксациліну, цефазоліну, цефалотину від 8,5 до 85% випадків; переважно резистентні - до цефокситиму, цефуросиму, бактриму і частково резистентними до налідоксової кислоти та цефалексину (Bybee S.N., Scorza A.V., Lappin M.R. , 2011; Capilla

**Терапевтична ефективність запропонованих схем лікування собак,
що позитивно реагували на ієрсиніозні антигени в діагностичних титрах
та мали клінічні ознаки хвороби**

Групи	Собаки	Доби спостережень													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I група	клички														
	Нора	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Альма	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Вольт	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Лакі	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Гром	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Буч	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Тор	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
II група															
	Рей	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Фукс	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Черч.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Боня	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Дюк	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Сам	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Веста	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

- - мелена
- - блювання/дегідратація
- - відсутність клінічних ознак
- - припинення виділення збудника
- - загибель тварини

Табл. 4

Протокол лікування а спонтанного перебігу кишкового ієрсиніозу котів першої (дослідної) групи, n=6

Назва препарату/ дієта	Доза на кг маси/гол/ добу	Кратність застосування та спосіб	Загальний курс, діб
Цефтриаксон	30 мг/кг	раз на добу, в/м	7
Гепавікел	0,1 мл/ кг	раз на добу, п/ш	7
Пантопразол канон	20 мг/добу	раз на добу, орально	10
Анфлурон	1 мл/гол	раз на добу, в/м	перші 4
Стерофундін	30 мл/гол	раз на добу, повільно, в/венно, крапельно	до стабілізації стану
Дієта Royal Canin Gastro Intestinal , рідкий 16г/1 кг	За добовою нормою відповідно до ваги	6-7 разів на добу	5
Відвар ромашки	1-3 мл	4-5 рази на добу, п/орально	Перші 3 доби

Табл. 5

Протокол лікування контрольної групи за спонтанного перебігу кишкового ієрсиніозу у котів контрольної групи, n=6

Препарат / дієта	Доза на кг маси/ голову	Кратність / метод введення	Курс лікування, діб
Дуфалайт	5 мл/кг	раз на добу, повільно в/венно, крапельно	3-5
Гепавікел	0,1 мл/ кг	раз на добу, п/ш	7
Омепразол	1 мг/кг	раз на добу, орально	10
Амокланід	0,25 мг/ 5 кг	2 р. на добу, орально	7
Анфлурон	1 мл/гол	раз на добу, в/м	перші 4
Royal Canin Gastro Intestinal 10г/1 кг маси	За добовою нормою відповідно до ваги	6-7 разів на добу	3-5

Ефективність лікувальних заходів за різними терапевтичними протоколами лікування котів, хворих на кишковий ієрсиніоз

Групи	Кличка	Наявні клінічні симптоми													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Дні спостереження		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I група	Буся	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Рижуля	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Зося	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Вася	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Мишко	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Арчі	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Дні спостереження		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
II група	Дим	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Ума	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Діва	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Мура	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Білка	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Пуф	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Кольоровий показник наявних симптомів :

Мелена	Блювання	Діарея	Зниження температури	Виділення збудника	Відсутність кінчних ознак	Припинення виділення збудника	Загибель тварини
--------	----------	--------	----------------------	--------------------	---------------------------	-------------------------------	------------------

S, Ruiz J, Goñi P, et al., 2004). Виявлена чутливість у 100% випадків у ізолятів *Yersinia enterocolitica* до тиркациліну, канаміцину, мономіцину, поліміцину. Високочутливими ізоляти виявилися до мезациліну, піпераціліну, офлаксаціну, пєфлосаціну, ципрофлоксацину (Falcao, J.P., Falcao, D.P., Pitondo-Silva, A., et al., 2006; Greene, C., F., 2006; Mona Z., Amr M Hilal Abdou, 2023). За нашими дослідженнями ізоляти ієрсинії були найбільш чутливими до доксицикліну, енфрорфлоксацину, марбофлоксацину, а також мали помірну чутливість до ципрофлоксацину, ампіциліну та комбінації амоксициліну та клавуланової кислоти. Треба враховувати, що за деякими даними Murpthy B.R. et al.(2010) 8% ізолятів *Yersinia enterocolitica* були стійкими до цефалотину, а решта до ампіциліну та стрептоміцину (Murphy, B.P., Drummond, N., Ringwood, T. et al., 2010).

Тому при розробці базового протоколу лікування собак хворих на кишковий ієрсиніоз ми використали антибактеріальні препарати до яких були найбільш чутливими ізоляти *Yersinia enterocolitica*. На підставі вивчення досвіду закордонних дослід-

ників та власних досліджень хворих та загиблих від кишкового ієрсиніозу собак було запропоновано симптоматичну терапію, що містила застосування антигістамінних засобів, обволікаючих, в'язучих, протиблювальних препаратів; регідратаційну терапію; застосування вітамінів, гепатопротекторів для відновлення структури і функції печінки.

Виходячи з наведених даних, найбільш доцільним за КІС є застосування маропітанту через тривалість та мультимодальність його дії, але висока вартість даного препарату може стати основною перешкодою для його призначення. Ондансетрон є високоефективною альтернативою для боротьби з блюванням у тварин з КІС, але потребує вищу кратність дозування, додаткові препарати для аналгезії та протипоказаний собакам з гомозиготною мутацією гена MDR1 (Sullivan L.A., Lenberg J.P., Boscan P., Hackett T.B., Twedt D.C., 2018).

Оснoву кожного впровадженого протоколу лікування складали антибіотики, чутливість яких була встановлена попередньо. Найчастіше ізоляти *Y. enterocolitica* проявляли чутливість до: доксицикліну в 45 % випадків, цефтриаксону (32 %) та

ципрофлоксацину (32 %). Тільки у 18 % ізолятів була чутливість до : тикарциліну, цефіксиму та енрофлоксацину. Майже 90 % ізолятів проявили часткову або повну нечутливість до: амоксициліну, цефокситину, канаміцину. За різних досліджень чутливість ізолятів *Y. enterocolitica* до антибіотиків вельми різноманітна (Fois, F., Piras, F., Torpdahl, M., et al., 2018; Mazzaferro E., Powell L.L., 2013; Auckland, N.Z., 2019), що і вимагає постійного моніторингу.

В ході лікування також застосовували симптоматичну терапію яка включала в себе застосування анальгетиків, обволікаючих, протиблювотних та імуностимулюючих препаратів. За необхідності проводили регідратаційну терапію розчинами максимально наближеними до електrolітів крові.

Проведені дослідження показали, що заданий алгоритм досліджень за обраною проблемою, допоміг визначитися з побудовою і дотриманням структурованої, чітко визначеною послідовністю упорядкованих діагностичних дій які здатні виявити наявність кишкового ієрсиніозу у собак і котів. Визначений спектр діагностичних прийомів за напрямком «клініка та симптоматика → біохімія, гематологія, патоморфологія → мікробіологія → реологія» дозволив забезпечити валідність (обґрунтованість) встановленого діагнозу на кишковий ієрсиніоз та розробити терапевтичну схему для лікування хворих собак та котів.

Висновки.

1. Ефективність лікування собак та котів за кишкового ієрсиніозу залежить від врахування чутливості збудника до антибіотиків. Антибіотиком вибору у собак є доксициклін у дозі 10 мг/кг на добу за 1 або 2 прийоми, антибіотиками резерву є енрофлоксацин (5 мг/кг на добу, цiproфлоксацин 20 мг/кг на добу та марбофлоксацин 2,5 мг/кг на добу). У котів хворих на кишковий ієрсиніоз препаратом вибору є цефтриаксон, резервними варіантами можуть бути доксициклін, енрофлоксацин, цiproфлоксацин. Для підвищення ефективності лікування рекомендується застосування симптоматичної терапії (інфузійної, аналгезії, протиблювотних препаратів та дієтотерапії).

2. Розроблені та запропоновані сучасні базові протоколи лікування собак та котів за гострого перебігу кишкового ієрсиніозу. Протоколи передбачають застосування кількох видів терапії (етіотропну, патогенетичну, симптоматичну та дієтотерапію) та забезпечує одужання котів на рівні не менше 78% , а одужання собак - 85,7%, цим самим знижуючи рівень небезпеки щодо власників тварин, внаслідок обмеження елімінації збудника з організму хворих.

Напрямки подальших досліджень. Подальші дослідження планується спрямувати на визначення терапевтичної ефективності розроблених схем лікування за асоційованого перебігу кишкового ієрсиніозу з іншими бактеріозами собак.

Бібліографічні посилання:

1. Ivanovskaia L.B., Zon M.H. (1999) Do vyvchennia roli *Y. enterocolitica* v patolohii miasoidnykh. Mater. VII Mizhnarodnykh konf. po problemakh. vet. med. dribnykh dom. tvaryn. 1999. С.262-263. [in Ukrainian].
2. Horalskyi L.P., Khomich V.T., Kononskyi O.I. (2011) Osnovy histolohichnoi tekhniky i morfofunksionalnykh doslidzhen u normi i pry patolohii. Navchalnyi posibnyk. Vydannia druhe. Zhytomyr: «Polissia», 2011.- 288s. [in Ukrainian].
3. Dubynska H.M., Riabokon E.V. (2009) Klinichna kharakterystyka heneralizovanoi formy kyshkovoho iiersyniozu. Pato lohiiia. 2009. T.6. №1. S.105-106. [in Ukrainian].
4. Leonchuk Ya.V. (2007) Osnovni aspekty efektyvnosti zastosovannia antybiotyky. [Modern veterinary medicine]. 2007. №3.42-46. [in Ukrainian].
5. Luchshev V.Y., Andriivska S.H., Mykhailova L.M. (1997) Likuvannia khvorykh iiersyniozamy preparaty my ftkorhinolonovoho riadu. [Epidemiology and infectious diseases]. 1997r. №3.41-44. [in Ukrainian].
6. Orekhova H.A. (2015) Kyshkovyi iiersynioz tvaryn (aktualnist, epizootolohiiia, diahnostryka). Veterynarna medytsyna [Veterinary medicine]: Mizhvid. temat. nauk. zb. Kh., NNTs «IEKVM». 2015. V.101. S.125-129. [in Ukrainian].
7. Petrenko Y.D. (2004) Kliniko-epizootolohichni ta patoloho-anatomichni pokazannia dlia provedennia serolohichnoi ta bakteriologichnoi diahnostryky na iiersynioz ta kampilobakterioz tvaryn. [Veterinary medicine] : mizhvid. temat. nauk. zbirnyk. 2004. № 84: 565-567. [in Ukrainian].
8. Polishchuk N.M. (2008) Epidemiolohichni ta epizootolohichni aspekty iiersynioziv. Annals of Michnicov institute. №4:5-8. [http:// www.imiamn.org/journal.htm](http://www.imiamn.org/journal.htm) [in Ukrainian].
9. Skybitskyi V.H. & Kozlovska H.V. (2012) Zbudnyk kyshkovoho iiersyniozu - *Yersinia enterocolitica* ta poviazani z nym problemy. [Humanitarian and resource problems of national security of Ukraine]. K., 2012. Kn.2.19-31. [in Ukrainian].
10. Ushkalov A.V. (2013) Epizotolohichna ta epidemiolohichna kharakterystyka iiersynioziv. [Veterinary medicine of Ukraine]. 2013. №11(213). S.15-18; №12(214).11-14. [in Ukrainian].
11. Benyacoub J, et al., (2003) Thierry von der Weid, Supplementation of Food with *Enterococcus faecium* (SF68) Stimulates Immune Functions in Young Dogs, *The Journal of Nutrition*, Volume 133, Issue 4, April 2003, Pages 1158-1162, DOI:10.1093/jn/133.4.1158.
12. Bybee S.N., Scorza A.V., Lappin M.R. (2011) Effect of the probiotic *Enterococcus faecium* SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. *J. Vet Intern Med.* 2011;25(4):856-860. DOI:10.1111/j.1939-1676.2011.0738.x
13. Byun J.W. et al. (2011) Hepatic Yersiniosis caused by *Yersinia enterocolitica* 4:0:3 in an adult dog. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2011. V.23 (2): 376-378.
14. Capilla S, Goñi P., Rubio M.C., et al (2003). Epidemiological study of resistance to nalidixic acid and other antibiotics in clinical *Yersinia enterocolitica* O:3 isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2003; 41:4876. PMID 14532248.

15. Capilla S, Ruiz J, Gofii P, et al. (2004) Characterization of the molecular mechanisms of quinolone resistance in *Yersinia enterocolitica* O:3 clinical isolates. *J. Antimicrob Chemother.* 2004; 53:1068. PMID 15117921.
16. Cully J.F. (2010) The disease limits populations: plague and black-tailed prairie dogs. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10 : 7–15.
17. Catanzaro A. et al. (2015) Medical Abdominal Visceral Pain in Dogs. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2015, 10 (2): 67.76 DOI: 10.3844/ajavsp.2015.67.76.
18. Davis H, Jensen T, Johnson A, et al. (2013) AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2013;49(3):149-159. DOI:10.5326/JAAHA-MS-5868
19. Falcao, J.P., Falcao, D.P., Pitondo-Silva, A., et al. (2006). Molecular typing and virulence markers of *Y. enterocolitica* strains from human, animal and food origins isolated between 1968 and 2000 in Brazil, *J. Med. Microbiol.* 55, 1539-1548.
20. Fois, F., Piras, F., Torpdahl, M., et al. (2018). Prevalence, bioserotyping and antibiotic resistance of pathogenic *Yersinia enterocolitica* detected in pigs at slaughter in Sardinia. *Int. J. Food Microbiol.* Oct 20;283:1-6. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.06.010. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29929063.
21. Fredriksson-Ahomaa, M., Hallanvuori, S., Korte, T. et al. (2001). Correspondence of genotypes of sporadic *Yersinia enterocolitica* 4/O:3 strains from human and porcine origin. *Epidemiol. Infect.* v.127 (1). 37-47.
22. Fredriksson-Ahomaa M., Cernela N., Hächler H., Stephan R. (2012) *Yersinia enterocolitica* strains associated with human infections in Switzerland 2001-2010. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31(7):1543-1550. DOI:10.1007/s10096-011-1476-7.
23. Greene, C., F. (2006). *Yersiniosis in infectious diseases of the dog and cat.* W.B. Saunders Company, London, st. Louis M.O., 3 rd, p.361-362.
24. Grimes M., Lidbury J. (2020) Antibiotics in canine GI disease: when to use and when to ditch 2020, *dvm360* March 2020, Volume 51, Issue 3 URL: shorturl.at/lpyOQ.
25. Hoogkamp-Korstanje J.A. (1987) Antibiotics in *Yersinia enterocolitica* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987 Jul;20(1):123-131. DOI:10.1093/jac/20.1.123. PMID: 3497913.
26. Kot B., Piechota M., Jakubiak K. (2018) Virulence genes and antibiotic resistance of *Yersinia enterocolitica* strains isolated from children Department of Microbiology, Institute of Biology, Siedlce University of Natural Sciences and Humanities, 12 Bolesława Prusa Str., 08-110 Siedlce, Poland, <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1064835>.
27. Macy D. Plague. (2006) In Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat.* Saint Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006:439-445.
28. Mazzaferro E. Update on Canine Parvoviral Enteritis. (2020) *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020;50(6):1307-1325. DOI:10.1016/j.cvs.2020.07.008.
29. Mazzaferro E., Powell L.L. (2013) Fluid therapy for the emergent small animal patient: crystalloids, colloids, and albumin products. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2013 Jul;43(4):721-734. DOI: 10.1016/j.cvs.2013.03.003. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23747257.
30. Mona Z., Amr M Hilal Abdou (2023) Prevalence and Molecular Characterization of *Yersinia* species Isolated from Dogs and Cats, Published 1 January 2023, DOI:10.21608/ejvs.2022.158028.1389 , ID: 253101565
31. Murphy, B.P., Drummond, N., Ringwood, T. et al. (2010). First report: *Yersinia enterocolitica* recovered from canine tonsils. *Vet. Microbiol.* 146(3-4): 336-339. DOI: 10.1016/j.vetmic.2010.05.033. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20646877.
32. Mylonakis M. E., Kalli, I., & Rallis, T. S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 7: 91–100. DOI: 10.2147/VMRR.S80971.
33. Neagant, S.D. (2008). New selective agar medium for isolation of virulent *Y. enterocolitica*. *J. Microbiol. Methods.* 72. 185-190.
34. Ortega M. (2011, Cruz I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can. Vet. J.* 2011;52(8):856-860.
35. Ossiprandi M., Cattabiani, F., Freschi, E., & Bottarelli, E. (1997). Minimum inhibitory concentrations of 15 antibiotics against *Yersinia enterocolitica*. III. Strains isolated from dogs. *Obiettivi Documenti Veterinari*, v.18. №1:51-54.
36. Ross L., (2011) Acute Kidney Injury in Dogs and Cats, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Volume 41, Issue 1, 2011, Pages 1-14, ISSN 0195-5616, <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2010.09.003>
37. Rouffaer LO, Strubbe D, Teyssier A, Sallah Hudin N, Van den Abeele AM, Cox I, Haesendonck R, Delmée M, Haesebrouck F, Pasmans F, Lens L, Martel A. (2017) Effects of urbanization on host-pathogen interactions, using *Yersinia* in house sparrows as a model. *PLoS One.* 2017 Dec 27;12(12):e0189509. DOI: 10.1371/journal.pone.0189509. PMID: 29281672; PMCID: PMC5744950.
38. Schaake J, Kronshage M, Uliczka F, Rohde M, Knuuti T, Strauch E, Fruth A, Wos-Oxley M, Dersch P. (2013) Human and animal isolates of *Yersinia enterocolitica* show significant serotype-specific colonization and host-specific immune defense properties. *Infect Immun.* 2013 Nov;81(11):4013-25. DOI: 10.1128/IAI.00572-13. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23959720; PMCID: PMC3811832.
39. Stamm, I., Hailer, M., Depner, B., Kopp, P.A. & Rau, J. (2013). *Y. enterocolitica* in Diagnostic Fecal Samples from European Dogs and Cats: Identification by Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization– Time of Flight Mass Spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* vfr.51(3): 887-893. DOI: 10.1128/JCM.02506-12.
40. Sullivan L.A., Lenberg J.P., Boscan P., Hackett T.B., Twedt D.C. (2018) Assessing the Efficacy of Maropitant Versus Ondansetron in the Treatment of Dogs with Parvoviral Enteritis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2018;54(6):338-343. DOI:10.5326/JAAHA-MS-6650.
41. Takizawa T., Hashimoto K., Minami T., Yamashita S., Owen K. (1999) The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18(6):392-399. DOI:10.1191/096032799678840237.

42. Will K., Nolte I., Zentek J. (2005) Early enteral nutrition in young dogs suffering from haemorrhagic gastroenteritis. *J. Vet. Med. A Physiol Pathol Clin Med.* 2005;52(7):371-376. DOI:10.1111/j.1439-0442.2005.00745.x.

43. Yalcin E., Keser G. (2017) Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2017 Dec; 40(6): 599–603. DOI: 10.1111/jvp.12396 PMID: PMC7166845 PMID: 28198032.

Zon I. H., Doctor of Philosophy, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Zon H. A., Candidate of Veterinary Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Ivanovska L. B., Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Truba O. O., Postgraduate, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Development of a therapeutic protocol for the treatment of small domestic animals suffering from intestinal yersiniosis

The purpose of the research was to develop a scientifically based protocol for the treatment of dogs and cats with acute intestinal yersiniosis based on the study of the clinical features of the manifestation of intestinal yersiniosis and to determine its therapeutic effectiveness.

*The paper presents materials related to the review of scientific sources regarding therapeutic approaches for the treatment of animals suffering from intestinal yersiniosis, which is the basis for the creation of an own therapeutic protocol for the treatment of sick dogs and cats. The main directions of therapy and rehabilitation are determined depending on the course of the disease and possible complications of the disease-causing process. The therapeutic effectiveness of those proposed on the basis of the study of the pathogenesis of the disease, the modern sensitivity of the causative agent to antibiotics, the protocol of treatment and rehabilitation of dogs and cats affected by *Yersinia enterocolitica* is shown. Thus, when applying the therapeutic protocol in sick dogs, a decrease in clinical signs inherent to the disease was noted in the first group by 4.6 days, and in the second group by 5.3. The average duration of treatment was 12 days (until the pathogen was released). And the overall percentage of recovery of dogs was 85.7.*

The effectiveness of the proposed treatment protocol was tested on 32 animals with a confirmed diagnosis of intestinal yersiniosis. The animals were conditionally divided into two experimental and control groups. The proposed protocol was used to treat the animals of the first group, and the animals of the second group were treated according to the generally accepted empirical protocol used for gastrointestinal infections.

The assessment of therapeutic effectiveness was determined by the disappearance of clinical signs inherent in this disease, and by checking the release of the causative agent into the environment.

The treatment scheme for the acute course of intestinal yersiniosis in cats showed a not significantly lower percentage of recovery (78%) than in dogs. However, the complete disappearance of clinical signs in cats in the first group was established on the 5th day of treatment, and on the 7th day in the second group, which indicates a slower response to therapy. Nevertheless, summarizing the obtained data, we can conclude that the effectiveness of the proposed therapeutic schemes is quite high.

The implemented treatment protocols are able to ensure a decrease in the level of pathogen elimination from the body of patients and prevent infection of animal hosts.

Key words: dogs, cats, *Y. enterocolitica*, intestinal yersiniosis, yersiniosis infection, epizootology, therapy, sensitivity to antibiotics

НОТАТКИ